

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANA LÚCIA TEIXEIRA FEDALTO

**Avaliação neuropsicológica da memória
episódica e das funções executivas no
*Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)***

CURITIBA
2012

ANA LÚCIA TEIXEIRA FEDALTO

**Avaliação neuropsicológica da memória
episódica e das funções executivas no
*Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)***

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-graduação
Mestrado em Psicologia, linha de
pesquisa: Avaliação e Reabilitação
Neuropsicológica da Universidade
Federal do Paraná, como requisito
para obtenção do título de Mestre
em Psicologia.

Orientador: Prof. Dr. Amer
Cavalheiro Hamdan

**CURITIBA
2012**

Catálogo na Publicação
Aline Brugnari Juvenêncio – CRB 9ª/1504
Biblioteca de Ciências Humanas e Educação - UFPR

Fedalto, Ana Lúcia Teixeira

Avaliação neuropsicológica da memória episódica e das funções executivas no Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) / Ana Lúcia Teixeira Fedalto. – Curitiba, 2012.
64 f.

Orientador: Prof. Dr. Amer Cavalheiro Hamdan
Dissertação (Mestrado em Psicologia) – Setor de Ciências Humanas, Letras e Artes, Universidade Federal do Paraná.

1. Testes neuropsicológicos. 2. Distúrbios da memória.
3. Diabetes – Complicações e seqüelas. I. Título.

CDD 150




UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
Setor de Ciências Humanas, Letras e Artes
Coordenação de Pós-Graduação em Psicologia
MESTRADO EM PSICOLOGIA

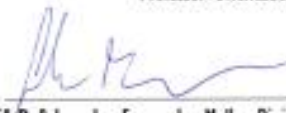



ANA LÚCIA TEIXEIRA FEDALTO

**"AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DA MEMÓRIA EPISÓDICA E DAS FUNÇÕES
EXECUTIVAS NO DIABETES MELLITUS TIPO 2 – DM2".**

Dissertação apresentada como requisito obrigatório para a obtenção do
Título de **MESTRE EM PSICOLOGIA**, pelo Programa de Pós-Graduação de Mestrado
em Psicologia, do Setor de Ciências Humanas, Letras e Artes da UFPR – Universidade
Federal do Paraná, e Aprovada (aprovada/reprovada) pela Banca Avaliadora
abaixo assinada.


Prof.^a Dr.^a Amer Cavalheiro Hamdan
Universidade Federal do Paraná
Professor Orientador


Prof.^a Dr.^a Leandro Fernandes Malloy-Diniz
Universidade Federal de Minas Gerais
Professor Titular


Prof.^a Dr.^a Ana Paula Almeida de Pereira
Universidade Federal do Paraná
Professora Titular

Curitiba, 19 de junho de 2012.

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos Avós: Quinzinho e Aparecida pelo amor e dedicação à família e que após 67 anos de casados, em dezembro/2011 e janeiro/2012, foram morar juntos de Deus. Mostraram-me um prisma diferente sobre demência e diabetes. A eles minha gratidão, amor e respeito pela bela história de vida e por toda a construção que fizeram e que nunca se apagará. Com saudade e agradecimento e que o meu tema de pesquisa possa contribuir, muito, a outros avôs e avós.

AGRADECIMENTOS

Á Deus por permitir este mestrado na minha vida.

Ao Prof. Dr. Amer Cavalheiro Hamdan pelo direcionamento do trabalho e estudos, pelo incentivo e paciência.

Aos membros da banca Prof. Dr. Leandro Fernandes Malloy-Diniz e Profa. Dra. Ana Paula de Pereira Almeida, por aceitarem o convite, honrando-nos com suas presenças.

Á CAPES pelo suporte financeiro.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Psicologia da UFPR, pelos ensinamentos, apoio e incentivo.

A Mariangela, secretária do mestrado pela atenção e carinho.

Aos meus colegas do grupo de estudos, pelo apoio, troca de experiências e de conhecimentos.

Aos endocrinologistas pelo encaminhamento dos seus pacientes para a pesquisa.

A todos os entrevistados que se dispuseram a colaborar, dedicando seu tempo contribuindo para a avaliação.

Aos meus familiares e a amiga Cristiane Schuler Monteiro pelo incentivo ao mestrado.

Ao meu querido esposo que me tranquiliza, ensinando-me a resolver “uma coisa por vez” diminuindo minha ansiedade.

Aos meus queridos filhos, Isabela e Guilherme, com o olhar e a simplicidade de criança me ensinam a lidar com as dificuldades de um jeito mais simples, sempre possível.

RESUMO

O Objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre a memória episódica e as funções executivas e algumas variáveis clínicas (tempo de diabetes, tempo de insulina, níveis de glicemia e MEEM) no Diabetes Mellitus Tipo 2. Foram utilizados os seguintes testes: Instrumentos de triagem: questionário dados demográficos e Mini-Exame de Estado Mental (MEEM). Instrumentos para avaliação da memória: Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT); Instrumentos para avaliação das Funções Executivas: Teste das Trilhas (TT); Teste Stroop (St); Sequência de Números e Letras (SNL) e Teste de Dígitos (TD); Fluência Verbal (FV). Medida Fisiológica: Glicemia Capilar (GC). A amostra foi composta por 48 participantes. 58% eram do sexo feminino, com idade média de 57,7; 34% da amostra cursou o Ensino Fundamental (4 anos de escolaridade). O Tempo médio de diabetes foi de 122 meses; a média da Glicemia Capilar foi de 202,8. 65% da amostra não usavam insulina, 69% eram Hipertensos. No MEEM apresentaram média de 27,4 pontos. A análise estatística evidenciou uma associação estatisticamente significativa para os testes Memória Tardia, Teste de Reconhecimento (RAVLT); TT(B); TT (B-A); TD; St (condição 2-tempo); St (condição 3-respostas corretas); SNL e FV em relação ao MEEM. O uso da insulina foi um preditor estatisticamente significativo para o TT (B-A).

Concluiu-se que as variáveis clínicas tempo de diabetes, uso de insulina e níveis de glicemia não estão associadas com as medidas de desempenho da memória episódica e das funções executivas em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2. O MEEM é uma medida eficiente para prever o desempenho da memória episódica e das funções executivas.

Palavras-Chave: Diabetes Mellitus Tipo 2, Memória Episódica, Funções Executivas.

ABSTRACT

To evaluate the association between episodic memory and executive functions and some clinical variables (duration of diabetes, insulin levels, glucose levels and MMSE) in Type 2 Diabetes Mellitus. We used the following tests: screening instruments: demographics questionnaire and Mini-Mental State Examination (MMSE). Instruments to assess memory: Test of Rey Auditory Verbal Learning (RAVLT). Instruments for the assessment of executive functions: Trail of Test (TT), Stroop Test (St); Sequence Numbers and Letters (SNL) and Digit Span Test (TD), Verbal Fluency (VF). Physiological Measurement: Capillary Glycemia (CG). The sample consisted of 48 participants. 58% were female, mean age 57.7, 34% of the sample attended elementary school (four years of schooling). The mean time of diabetes was 122 months, the mean Capillary Glycemia was 202.8. 65% have not used insulin, 69% were hypertensive patients. Had a mean MMSE of 27.4 points. The statistical analysis showed a statistically significant association for the tests Delayed Memory, Recognition Test (RAVLT), TT (B) TT (B-A), DT; St (condition 2-time) St (condition 3-correct answers); SNL and VF in relation to the MMSE. Insulin was a statistically significant predictor for TT (B-A). The clinical duration of diabetes, insulin use and glycemia levels are not associated with the performance measures of episodic memory and executive functions in people with Type 2 Diabetes Mellitus. The MMSE is an effective measure to predict the performance of episodic memory and executive functions.

Key words: Type 2 Diabetes, Memory, Executive Function

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	46
TABELA 2: DESEMPENHO DA AMOSTRA NA AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA EPISÓDICA (RAVLT).....	46
TABELA 3: DESEMPENHO DA AMOSTRA NA AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS.....	47
TABELA 4: ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR SIMPLES ENTRE O TESTE QUE AVALIA MEMÓRIA E AS VARIÁVEIS INDIVIDUAIS DO DM2.....	48
TABELA 5: ANÁLISE DE REGRESSÃO SIMPLES ENTRE TESTE DE MEMÓRIA E VARIÁVEIS INDIVIDUAIS DO DM2.....	50

LISTA DE SIGLAS

A1c	Hemoglobina Glicada
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
DA	Doença de Alzheimer
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DVa	Demência Vascular
FE	Funções Executivas
FV	Fluência Verbal
GADA	Anticorpos anti-GAD
HAS	Hipertensão Arterial Sistólica
LADA	<i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i>
MODY	<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>
RAVLT	Teste Auditivo Verbal de Rey
RI	Resistência à ação Insulínica
RMF	Ressonância Magnética Funcional
SAS	Sistema Atencional Supervisor
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TT	Teste das Trilhas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
2.1. DIABETES MELLITUS	14
2.2 DIABETES E COGNIÇÃO	19
2.2.1 FUNÇÕES EXECUTIVAS E DIABETES	21
2.2.2. MEMÓRIA E DIABETES	26
3. OBJETIVOS	30
3.1. OBJETIVO GERAL	30
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4. MÉTODO	31
4.1. PARTICIPANTES.....	31
4.2. INSTRUMENTOS	31
4.3. PROCEDIMENTOS	35
4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
5. RESULTADO	36
6. DISCUSSÃO	41
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
REFERENCIAS.....	49
ANEXOS	62

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2006), uma epidemia de Diabetes Mellitus (DM) está em curso. Em 1985, estimava-se que existissem 30 milhões de adultos com DM no mundo. Esse número cresceu para 135 milhões em 1995, atingindo 173 milhões em 2002, com a projeção de chegar a 300 milhões no ano 2030. Este número crescente ocorre devido ao aumento das taxas de sobrepeso, obesidade e envelhecimento populacional, que explicam o crescimento da prevalência do Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) (Sartorelli & Laercio, 2003). Segundo a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL, 2011) e o Ministério da Saúde (MS), o custo por internações relacionadas ao DM no período de 2008-2011, tem um valor estimado em 87,9 milhões de reais. O valor médio por internação pelo SUS, referente a 2011, foi de R\$ 603,29.

O diabetes é uma doença crônica. Pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2005) revelou que 31,3% da população brasileira têm alguma doença crônica. O diabetes apresenta uma incidência na população de 3,6%, aumentando para 8,1%, entre as pessoas com 35 anos ou mais. A Federação Internacional de Diabetes alerta que o diabetes afeta, atualmente, 246 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que 46% com idades entre 40 e 59 anos. Dados atuais predizem que o número total de portadores de diabetes ultrapassará 380 milhões de pessoas em 20 anos (Silva, Barbosa & Periotto, 2010). No Brasil, estudo multicêntrico realizado nas capitais no final da década de 1980, evidenciou prevalência de 7,6% de diabéticos, entre indivíduos com 30 a 69 anos de idade. Esta taxa aumenta com a idade, atingindo 17,4% no grupo etário de 60 a 69 anos (Forti, Loureiro, Gusmão & Teixeira, 2005).

O DM é a maior causa de doenças microvasculares e macrovasculares, complicações responsáveis pelo maior índice de mortalidade e morbidade (Ozmen & Boyvada, 2003; Schaan, Harzheim & Gus, 2004). Estes índices constituem uma preocupação crescente para as

autoridades de saúde, as complicações do DM2, tanto micro como macrovasculares, emergem como uma das maiores ameaças à saúde em todo o mundo, levando a custos econômicos e sociais de enorme repercussão (Queiroz, Aguiar, Caetano, Pinheiro, Moraes, Pimentel, Ferraz & Ferraz, 2010).

A incidência de mortalidade do idoso associada ao DM é de 9,8%. As taxas de mortalidade apresentam crescimento contínuo com o avançar da idade, sendo superiores no sexo masculino (Coeli, Ferreira, Drbal, Veras, Camargo Jr. & Cascão, 2002).

Campanhas nacionais preventivas são realizadas com o propósito de reduzir a morbi-mortalidade, associada à hipertensão arterial e o Diabetes Mellitus. Com esse objetivo, o Ministério da Saúde implementou o Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus no País (Toscano, 2004). Outro programa do Ministério da Saúde, Programa Saúde da Família (PSF), prioriza o atendimento a grupos considerados de maior risco, entre eles, a população com diabetes e hipertensão (Paiva, Bersusa & Escuder, 2006). O suporte familiar pode contribuir nos cuidados do diabético, mas, para que isso ocorra há necessidade de orientação dos familiares. O apoio familiar proporciona suporte no controle da doença e na prevenção de suas complicações (Pace, Nunes & Ochoa-Vigo, 2003).

Vários estudos têm confirmado a eficácia do uso de estratégias comportamentais e o uso de agentes farmacológicos para a prevenção de DM2 (Lyra, Oliveira, Lins & Cavalcanti, 2006). A cirurgia bariátrica tem sido uma alternativa terapêutica para pacientes com DM2 associada a obesidade severa, que ocorre devido a um controle metabólico deficiente. Segundo alguns estudos, a perda de peso pode melhorar o controle metabólico e, em alguns casos, até curar o DM (Boix, Arno & Pedro-Botet, 2011). O autocuidado e o acompanhamento de profissionais especialistas em DM2 é fundamental para a qualidade de vida do diabético.

Em relação aos cuidados do DM2 é importante monitorar a cognição, pois estes pacientes podem apresentar alterações cognitivas (Thabit, Kennelly, Bhagarva, Ogunlewe, McCormack, McDermott & Sreenan, 2009). Alguns estudos utilizando neuroimagem evidenciaram

déficits na memória e nas funções executivas (Arenth, Russell, Scanlon, Kessler & Ricker, 2012). Outras pesquisas tem corroborado a importância da avaliação cognitiva (Morgan, Weber, Rooney, Grant & Woods, 2012; Lim, Ellis, Harrington, Ames, Martins, Masters, Rowe, Savage, Szoeki, Darby, Maruff & The Aibl Research Group, 2012; Budisavljevic & Ramnani, 2012).

A avaliação neuropsicológica pode contribuir em inúmeros propósitos como, por exemplo, diagnósticos, prognósticos e programas de reabilitação, possibilitando estratégias para o tratamento, acompanhamento da evolução clínica e também para pesquisas em DM2 (Lezak, 1995). A avaliação neuropsicológica pode mostrar padrões de alteração cognitiva (Malloy-Diniz, Fuentes, Mattos, Abreu, *et al.* 2010). A investigação neuropsicológica pode contribuir para uma melhor compreensão da relação do DM2 e sua repercussão na cognição, possibilitando estratégias de tratamento e reabilitação (MacFall, Geall & Fischer, 2010; Pasquier, 2010).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre a memória episódica e as funções executivas e algumas variáveis clínicas (tempo de diabetes, uso de insulina, níveis de glicemia e MEEM) no Diabetes Mellitus Tipo 2.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. DIABETES MELLITUS

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica, caracterizada por hiperglicemia que resulta de alteração na secreção de insulina pelas células beta, resistência periférica à ação da insulina, ou ambas. A hiperglicemia crônica do diabetes frequentemente está associada com dano, disfunção e insuficiência de vários órgãos, principalmente olhos, rins, coração, nervos periféricos, autonômicos e vasos sanguíneos (Forti,

Loureiro, Gusmão & Teixeira, 2005). A hiperglicemia se manifesta por sintomas como poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso (apesar da polifagia) e visão turva ou por complicações agudas que podem levar ao risco de morte. Ela também se manifesta por meio de queixas de vulvovaginites de repetição ou disfunção erétil (Gross, Silveiro, Camargo, Reichelt & Azevedo, 2002).

Pesquisadores constataram que no Brasil 75% da população estudada não estava na faixa de peso ideal, sendo que um terço tinha obesidade. Estes dados indicam que o sobrepeso e a obesidade já atingem um percentual elevado de pacientes com DM2 no Brasil semelhante ao relatado em estudos europeus, mas ainda menor do que o observado nos EUA (Gomes, Giannella Neto, Mendonça, Tambascia, Fonseca, Réa, Macedo, Modesto Filho, Schmid, Bittencourt, Cavalcanti, Rassi, Pedrosa, Dib et al., 2006). Os índices de sobrepeso e obesidade seguem em paralelo com aumento das taxas crescentes do DM2 no jovem. A obesidade é um fator de risco para a redução da sensibilidade à insulina (Tfayli & Arslanian, 2009). Oliveira, Valente e Gonçalves (2010) realizaram um estudo para estimar a carga atribuível ao excesso de peso no DM2. Os resultados mostram que a grande parte dos fatores associados ao diabetes é devido a fatores de risco evitáveis. Os autores concluíram que medidas voltadas para a prevenção e controle desses fatores de risco, como o excesso de peso e a obesidade, devem estar inseridas na agenda de saúde pública brasileira (Oliveira, Valente & Gonçalves, 2010).

Os critérios para fins de diagnóstico para o diabetes, segundo os padrões da *American Diabetes Association* (ADA, 2011) são: 1) A1c \geq 6,5%; 2) glicemia de jejum \geq 126 mg/dL; 3) glicemia pós-prandial de 2 horas \geq 200 mg/dL durante teste oral de tolerância à glicose, com a utilização de uma carga de 75 gramas de glicose em água; 4) glicemia ao acaso \geq 200 mg/dL, na presença de sintomas clássicos de hiperglicemia. O DM pode ser classificado em: Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1); Diabetes Mellitus Tipo 2, Diabetes Gestacional e outro tipo de DM.

Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)

O DM1 é responsável por 10 a 20% dos casos de diabetes e 80% dos casos de DM1 surgem antes dos 18 anos. Porém, podem ocorrer em qualquer idade inclusive na oitava e na nona década de vida. O DM1 caracteriza-se por deficiência absoluta de insulina pela destruição das células beta. A hiperglicemia permanente se manifesta quando 90% das ilhotas são destruídas, isto ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis (Forti, Loureiro, Gusmão & Teixeira, 2005). O diagnóstico de DM1 ocorre principalmente na adolescência, mas sua incidência tem aumentado na infância. Com a manifestação clínica da DM1 cada vez mais precoce, a perda da qualidade de vida desses jovens e o risco de morbidade e mortalidade são maiores, em decorrência da exposição prolongada de elevados níveis glicêmicos (Marques, Fornés & Stringhini, 2011).

Atualmente o desenvolvimento do DM1 pode ser predito através da determinação de auto-anticorpos, anti-ilhotas, antiinsulina, anti-GAD65, anti-IA2 ICA512 e anti-Znt8 caracterizados bioquimicamente. A predição dessa doença é possível devido à destruição das células-beta, não em todos os indivíduos (mas, na sua maioria), ser crônica, lenta e progressiva (Eisenbarth & Jeffrey, 2008). Quando uma criança é obesa torna-se difícil a distinção entre DM1 e DM2, pois existem semelhanças clínicas e evidências da presença de autoimunidade contra a célula beta em uma significativa proporção de jovens diagnosticados com DM2 (Tfayli & Arslanian, 2009).

Um estudo enfatizou a importância da educação, aderência e também da multidisciplinaridade no tratamento do DM1 (Mourão-Júnior, Sá, Guedes & Dib, 2006). Outro estudo concluiu que a adesão ao tratamento do DM1 é parcial (muitos não aderem ao tratamento de maneira correta) e há um desconhecimento sobre as complicações crônicas da doença (Morais, Soares, Oliveira, Costa & Santos, 2009).

Diabetes Mellitus Tipo 2

Para o diagnóstico de DM2 é necessário à resistência a ação insulínica (RI) em conjunto com a disfunção da célula beta. A RI é um pré-

requisito. A falência da célula beta é necessária para que haja progressão da tolerância normal à glicose para a DM2 (Tfayli & Arslanian, 2009).

O DM2 é responsável por 80% a 90% de todos os casos de diabetes, surgem habitualmente após os 40 anos de idade, sendo a maioria dos casos pacientes obesos. A significativa proporção do DM2 é formada por pessoas assintomáticas, ou seja, que não apresentam sintomas. O diagnóstico da doença, em geral, é feito tardiamente, este atraso é estimado em 4 a 7 anos (Fort, Loureiro, Gusmão & Teixeira, 2005).

É comum nos pacientes com DM a síndrome metabólica. Ela é caracterizada por vários fatores de elevado risco cardiovascular, tais como: dislipidemia, obesidade abdominal, resistência insulínica e hipertensão (Biessels & Kappelle, 2005; Pittido, Almada Filho & Cendoroglo, 2008). Também contribui para a presença de DM2: o histórico familiar de diabetes em parentes de 1º grau, Diabetes gestacional ou macrosomia prévia, Hipertensão Arterial Sistêmica, HDL-colesterol abaixo de 35mg/dl e/ou triglicerídeos acima de 250mg/dl, alterações prévias da regulação da glicose e indivíduos membros de populações de risco (afro-americanos, hispano-americanos e outras) (Gross, Silveiro, Camargo, Reichelt & Azevedo, 2002). Além destes fatores, outras condições contribuem para um aumento do risco para o DM2: diabetes materno durante a gestação, idade puberal e situações associadas à resistência à insulina (RI) como a síndrome dos ovários policísticos (SOP) (Tfayli & Arslanian, 2009).

As complicações decorrentes da DM2 elevam a morbidade. Uma dessas complicações é a perda de visão. Um estudo encontrou evidências de que mesmo antes do estabelecimento da retinopatia detectável no exame clínico, a visão de cores e a sensibilidade ao contraste podem estar afetadas em pacientes com DM2 (Gualtiere, 2004; Gualtiere, 2009). O DM2 também pode ocasionar comprometimento renal. O comprometimento renal e o tratamento realizado provocam mudanças fisiológica, psicológicas e sociais, em idosos com DM2 (Kusumota, Rodrigues, Marques, 2004). Outra comorbidade associada a DM2 é a amputação. Um estudo retrospectivo constatou maior ocorrência de

amputação entre os idosos com DM2 (70,2%). A principal causa de internação ocorreu devido ao pé diabético, um índice de 35,7% (Tavares, Dias, Araújo & Pereira, 2009).

O tratamento inicial do DM2 visa diminuir a resistência à insulina e melhorar a função da célula beta pancreática, através de dieta, exercícios, hipoglicemiantes orais anti-hiperglicemiantes e/ou drogas anti-obesidade (Araújo, Britto & Cruz, 2000). Entretanto, pelo menos 30% das pessoas com DM2 irão requerer no futuro a insulinoterapia, para obtenção de um controle glicêmico adequado. Isso ocorre devido à lenta e progressiva exaustão da capacidade secretória de insulina (Forti, Loureiro, Gusmão & Teixeira, 2005). Em muitos casos, o uso de insulina ocorre também devido a falta de compreensão do paciente a cerca da necessidade do uso correto dos antidiabéticos orais (Gimenes, Zanetti, Otero & Teixeira, 2006).

A compreensão do papel da insulina no cérebro está sendo gradualmente expandido. Concepções iniciais enfatizavam o papel da insulina na regulação da alimentação. Recentemente, a insulina tem sido associada como componente chave na memória, devido sua atuação no hipocampo. A resistência à insulina, comum no DM2 está associada com uma gama de déficits cognitivos e neurais (McNay & Recknagel, 2011). O sucesso do controle glicêmico reduz as complicações micro e macrovascular no DM2, mas vários autores recomendam monitorar a cognição, para acompanhar os possíveis déficits cognitivos (Ganzer & Crogan, 2010).

Diabetes Mellitus Gestacional

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) resulta da dificuldade no controle glicêmico durante a gestação (Silva, Bertini, Taborda, Becker, Bebber, Aquim & Viesi, 2007). Habitualmente é revertido após o parto, mas tende a recorrer em gravidezes subsequentes (Forti, Loureiro, Gusmão & Teixeira, 2005). Alguns estudos analisaram os fatores de risco associados à histórico familiar na DM2 e encontraram uma forte associação com a DMG. Essa associação reforça a ideia da relação existente entre DMG e DM2 (Detsch, Almeida, Bortolini, Nascimento,

Oliveira Junior & Réa, 2011). As complicações decorrentes do DMG são: hipoglicemias, infecções do trato urinário, vulvovaginites, hipertensão arterial sistêmica, doença hipertensiva específica da gravidez e necessidade do parto tipo cesárea (Montenegro, Paccola, Faria, Sales, Montenegro, Jorge, Duarte & Foss, 2001).

Outros tipos específicos

Outro tipo de diabetes é o Autoimune Latente em Adulto, conhecido como LADA. Ele é uma forma de Diabetes Tipo 1, em que a destruição das células beta pancreática ocorre de forma mais lenta do que a habitual. Em geral, manifesta-se entre 30 e 50 anos de idade e representa cerca de 10% dos casos de DM1 (Forti, Loureiro, Gusmão & Teixeira, 2005). A prevalência do LADA varia em virtude da população estudada, dos critérios usados e dos anticorpos avaliados. Embora existam controvérsias, sugere-se os seguintes critérios diagnósticos: idade entre 25 e 65 anos; ausência de cetoacidose ou hiperglicemia sintomática no diagnóstico ou imediatamente após, sem necessidade de insulina por 6 a 12 meses e presença de auto-anticorpos (especialmente o GADA). A auto-imunidade e a resistência insulínica coexistem no LADA, a contribuição desses fatores parece estar refletida no GADA (Calsolari, Rosário, Reis, Silva & Purisch, 2008).

Também existe o diagnóstico do *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY), este é definido como um diabetes familiar com idade de diagnóstico precoce (infância, adolescência ou adultos jovens). O modo de transmissão é autossômico dominante, revelado pela presença de três gerações da mesma linhagem afetadas, associado a defeitos na secreção de insulina (Forti, Loureiro, Gusmão & Teixeira, 2005). O MODY é uma das formas mais comuns da doença de caráter poligênico. Cada poligenes apresenta um papel isolado muito pequeno, atuando na modulação de fenótipos associados ao diabetes (Reis & Velho, 2002).

2.2 DIABETES E COGNIÇÃO

Desde o estudo pioneiro de Miles e Root (1922), várias pesquisas têm evidenciado declínio precoce da capacidade cognitiva nos pacientes com DM2. Estudos têm mostrado que indivíduos com diabetes têm o risco aumentado para desenvolver Doença de Alzheimer (DA) e Demência Vascular (DVa). Estes estudos têm sugerido que a memória e as funções executivas são as funções mais afetadas no DM2 (Pasquier, *et al.* 2006; Colea, Astellb, Greena & Sutherland, 2007).

A fisiopatologia da DA e do DM são similares. Alguns pesquisadores utilizaram o termo: "diabetes tipo 3" referindo-se ao DA, que segundo eles, representa uma forma de diabetes que envolve o cérebro e tem características moleculares e bioquímicas parecidas (Monte & Wands, 2008). As construções de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares marcam a neuropatologia comum da DA e no DM (Biessels & Kappelle, 2005).

O mecanismo de disfunção dos neurotransmissores, neuromoduladores, e as alterações neuroquímicas do DM2 ainda não são totalmente conhecidos. Estudos sugerem que estruturas frontais podem ser afetadas por microangiopatia diabética e lesões celulares produzidas pelo estresse oxidativo. Estas lesões são desencadeadas pela hiperglicemia e hipoglicemia, ocasionando déficits na memória episódica, fluência verbal e funcionamento executivo (Yeung, Fischer & Dixon, 2009). Várias comorbidades do diabetes podem exacerbar e trazer sequelas cognitivas, tais comorbidades podem ser psiquiátricas (p. ex.: depressão), doenças cardiovasculares (p. ex.: hipertensão).

Em torno de 20% a 30% dos pacientes com diabetes apresentam depressão. A depressão pode atuar como um fator de risco para o desenvolvimento do diabetes, piorar seus sintomas e interferir com o autocuidado dos pacientes. Quando não tratada adequadamente, a depressão nesses pacientes tende a evoluir com elevada taxa de recorrência (Fráguas, Soares & Bronstein, 2009). As pessoas com DM2 e depressão demonstram maior declínio cognitivo que pessoas sem depressão (Watari, Letamendi, Elderkin-Thompson, Haroon, Miller, Darwin & Kumara, 2006). Sintomas depressivos relacionaram-se a um pior

controle glicêmico, a um aumento e a uma maior gravidade das complicações clínicas, a uma piora da qualidade de vida e ao comprometimento de aspectos sociais, econômicos e educacionais ligados ao DM. O tratamento da depressão está relacionado à melhora dos níveis glicêmicos, podendo contribuir para um melhor controle de diversos aspectos relacionados ao DM (Moreira, Papelbaum, Appolinario, Matos, Coutinho, Meirelles, Ellinger & Zagury, 2003).

2.2.1 FUNÇÕES EXECUTIVAS E DIABETES

Os estudos sobre o lobo frontal tiveram repercussão a partir da metade do século XIX, com a história de Phineas Gage (Damásio, 1996). Gage era um trabalhador da construção civil que sofreu, segundo um jornal da época “um acidente maravilhoso”; seu cérebro foi trespassado por uma barra de ferro de um metro de comprimento três centímetros de diâmetro e ele não morreu. Mas, as mudanças posteriores do comportamento de Gage e suas consequências desastrosas para a vida prática, abriram as portas para a compreensão dos lobos frontais. Um estudo realizado mediante computação gráfica e imagens tridimensionais. A partir da análise do crânio de Gage, constataram que ocorreram lesões na área pré-frontal ventromediana. Estas lesões comprometeram a capacidade de Gage de planejar o futuro, de acordo com normas sociais, que tinha sido aprendido previamente e também, na capacidade de decidir sobre o curso de ações que poderiam vir a ser mais vantajosas para o seu convívio social (Damásio, 1996).

O lobo frontal está relacionado com o funcionamento das funções executivas. Funções Executivas (FE) é um termo guarda-chuva, genérico, para as funções como planejamento, memória operacional, a inibição, a flexibilidade mental, bem como com o início e o monitoramento das ações (Chan, Shum, Touloupoulou & Chen, 2008). As FE correspondem a um conjunto de habilidades cognitivas necessárias para realizar

comportamentos complexos, dirigidos para um determinado objetivo; a capacidade adaptativa frente a diversas demandas e mudanças ambientais. Estas habilidades cognitivas estão relacionadas à atividade do córtex pré-frontal (Hamdan & Pereira, 2009).

Os lobos frontais compreendem cerca de 1/3 do córtex cerebral humano. O córtex pré-frontal inclui toda a área à frente das regiões motoras primárias e secundárias. O córtex pré-frontal apresenta três subdivisões principais: córtex pré-frontal lateral, o córtex pré-frontal ventromedial (algumas vezes é chamado de orbitofrontal) e o córtex cingulado anterior (Gazzanica, Ivry & Mangun, 2006).

Na literatura atual observam-se vários modelos teóricos para as FE. O modelo teórico proposto por Lúria preconiza três unidades funcionais básicas: bloco primário, bloco secundário e bloco terciário. As FE estariam relacionadas com a terceira unidade funcional, formado pelo córtex frontal, responsáveis pelo planejamento do comportamento (Luria, 1981). O modelo de Sistema Atencional Supervisor (SAS), proposto por Norman e Shallice (1986), considera que os lobos frontais são a base para vários processos mentais que contribuem para estabelecer metas. As FE são utilizadas o indivíduo é confrontado com situações novas, interrompendo padrões pré-estabelecidos (processos automáticos). Neste processo, a atenção tem um papel importante para a formação de novos esquemas cognitivos e comportamentais, como também em avalia-la e implementá-la.

O modelo proposto por Stuss e Benson (1986), onde as FE desempenham papéis diferentes em relação ao controle atencional que envolve planejamento, seleção de resposta e monitorização do comportamento. O modelo de Marcador Somático, proposto por Bechara, Damásio & Damásio (2000), considera que as sensações corporais atuam no processo de tomada de decisão, considerando os riscos e as vantagens. Esses marcadores emocionais podem ocorrer sem que o indivíduo tenha plena consciência (Chan, Shum, Touloupoulou & Chen, 2008).

Em síntese, o funcionamento do lobo frontal está relacionado a um conjunto de comportamentos que incluem: iniciativa e direção, resposta

inibitória, persistência da tarefa, organização, pensamento criativo e conscientização. Déficits no funcionamento do lobo frontal podem afetar as funções básicas diárias de um indivíduo. Por exemplo, uma pessoa que pretende preparar uma refeição terá que, primeiramente, planejar o cardápio, identificar os ingredientes necessários, elaborar uma lista de compras, deixar tempo suficiente para comprar e preparar a refeição. Depois deve incluir uma sequência de atividade para preparação de forma coerente para que a comida esteja pronta na hora do jantar. Esta sequência de atividades rotineiras, podem ser muito difíceis para pessoas com déficit nas FE (Sohlberg & Mateer, 2010).

Para avaliação neuropsicológica das FE no DM2 foram incluídas três habilidades básicas: Controle Inibitório; Memória Operacional e Flexibilidade Cognitiva.

A. Controle inibitório

O controle inibitório é a habilidade de inibir as fortes inclinações para realizar uma determinada tarefa ou de inibir respostas a estímulos distratores que interrompem o curso de uma ação (Miyake *et al.*, 2000; Huizinga, Dolan & Van Der Molen, 2006; Hull *et. al.*, 2008). Quando há vários estímulos e o indivíduo tem que responder adequadamente a um único estímulo, este comportamento requer que haja inibição de inúmeras respostas possíveis e a escolha da resposta adequada a tarefa. Esta capacidade de controle inibitório é uma característica fundamental nas tarefas associadas ao córtex pré-frontal. Pessoas com lesões frontais apresentam perda da capacidade de controle inibitório (Gazzanica, Ivry, Mangun, 2006).

B. Memória operacional

A memória operacional é a capacidade de manter a informação temporariamente, permitindo sua manipulação e monitoramento (Miyake *et al.*, 2000; Huizinga, Dolan & Van Der Molen, 2006; Hull *et al.*, 2008). É memória *on line* (Handam & Pereira, 2009). O termo memória operacional serve para diferenciar de outros tipos de memória, de curta duração, responsáveis pelo armazenamento temporário da informação. A designação operacional enfatiza o papel funcional e ativo da memória de curto prazo. É um modelo de componentes múltiplos que compreende um controlador, o executivo central, e dois subsistemas: a alça fonológica e o esboço visuoespacial (Baddeley & Hitch, 1974). A alça fonológica é basicamente um modelo de memória verbal de curta duração, responsável pelo armazenamento temporário de informações verbais. O subsistema esboço visuoespacial é responsável pela manutenção temporária de informações visuais e espaciais. Foi proposto recentemente um componente adicional *buffer episódico* (Baddeley, 2000). Este permite que os vários componentes da memória operacional se relacionem com a memória de longa duração.

B. Flexibilidade cognitiva

A flexibilidade cognitiva é a capacidade cognitiva de mudar de ações, perspectiva ou o foco da atenção, ajustando as novas demandas e prioridades do ambiente (Miyake *et al.*, 2000; Huizinga, Dolan & Van Der Molen, 2006; Hull *et al.*, 2008). Fazer escolhas sábias frente a problemas complexos, como por exemplo, objetivos financeiros em longo prazo, requer atenção aos aspectos gerais do contexto e avaliar/reavaliar as informações. A flexibilidade cognitiva requer a habilidade de mudar o foco de um objetivo para outro (Gazzanica, Ivry & Mangun, 2006), ou seja, a capacidade para mudar, alternar o curso das ações ou dos pensamentos de acordo com as exigências do ambiente (Malloy-Diniz, Fuentes, Mattos, Abreu *et al.*, 2010).

A integridade das FE é necessária na vida diária de pessoas com DM2. O tratamento da pessoa com diabetes inicia-se, primeiramente, com a adesão à terapêutica médica. Para que isso ocorra, o indivíduo precisa ter capacidade de auto gerir, planejar, tomar decisões, flexibilizar, mudar o foco, ou seja, ele precisa de um bom funcionamento cognitivo. Por esta razão é importante à integridade das funções executivas (Thabit, Kyaw, McDermott, & Sreenan, 2012).

Pesquisas tem evidenciado declínio nas FE em indivíduos com FE no DM. Estudo realizado por Bolo e colaboradores (2011), para investigar os efeitos da hipoglicemia na memória operacional no DM1, constatou maior nível de ativação cerebral quando comparados com participantes controles. Esta evidencia sugere uma redução da eficiência cerebral no DM1. Outros estudos também evidenciaram declínio cognitivo na atenção seletiva, na velocidade de processamento informação, na memória operacional, no controle inibitório, na memória prospectiva e na memória episódica (Jimenez, 2009). Os diabéticos apresentaram um pior desempenho nos testes de mobilidade funcional e de fluência verbal quando comparados com idosos sem a doença (Alvarenga, Pereira, Anjos, 2010).

Fernandes-Lopes e Lima-Agrimon (2010), realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de verificar as características das publicações indexadas nos últimos oito anos, que abordavam os temas relacionados a DM2 e Wisconsin Card Sorting Test (WCST), um dos instrumentos mais utilizados na avaliação neuropsicológicas das FE (Strauss, Sherman & Spreen, 2006). Os resultados demonstraram que estudos envolvendo DM2 e WCST são reduzidos. Em um estudo empírico comparando idosos com DM2 e idosos saudáveis foram evidenciados prejuízos significativos no desempenho do WCST (Lopes, Nascimento, Esteves, Iatchac & Argimon, 2011).

Outros estudos evidenciaram que indivíduos de meia-idade com DM2, recém-diagnosticados e sem uso de medicação, apresentaram déficit no controle inibitório (Ishizaw, Kumano, Sato, Sakura & Iwamoto, 2010). Yeung, Fischer e Dixon (2009), realizaram um estudo longitudinal com DM2 e constataram presença de déficits na velocidade de

processamento e nas FE. Um estudo comunitário relacionando cognição, hipertensão e DM utilizando testes de memória e FE (tarefas de nomeação, teste de reconhecimento e Teste do relógio) encontrou evidências de declínio cognitivo (Soares, 2010).

2.2.2. MEMÓRIA E DIABETES

Uma grande contribuição para os estudos da memória foi o caso HM, que sofria de epilepsia de difícil controle por meio de medicamentos. HM foi submetido a uma cirurgia a retirada do hipocampo, em ambos os hemisférios, como forma de tratamento para conter as crises de epilepsia. Após a cirurgia, HM apresentou uma amnésia anterógrada, que comprometeu sua capacidade de registrar novas informações, sendo preservada, contudo, a memória retrógrada (Baddeley, Anderson & Eysenck, 2011).

A memória consiste na retenção dos conhecimentos adquiridos sobre o mundo. Um extenso volume de evidências científicas oriundas das neurociências, tanto no campo experimental quanto no campo clínico, sustenta que a memória é um sistema multifacetado, composto de vários subsistemas, de origem cortical e de manifestação clínica diferenciada. A memória pode ser dividida em dois grandes sistemas: a memória de curto prazo, onde as informações são armazenadas por um curto período de tempo (segundos) e a memória de longo prazo, onde as informações são armazenadas por um período maior de tempo (dias ou anos). Por sua vez a memória de longo prazo é constituída por dois grandes subsistemas: a memória declarativa e a memória não declarativa ou de procedimentos. A memória declarativa refere-se à informação que pode ser verbalizada. Por outro lado, a memória não declarativa refere-se à informação de procedimentos motores e hábitos. A memória declarativa divide-se em memória episódica e semântica. A memória episódica refere-se ao armazenamento da informação relacionada a um evento e a memória

semântica esta relacionada ao conhecimento factual da informação. Já a memória não declarativa está dividida em: memória motora, habituação, conhecimento clássico, condicionamento operante, pré-ativação e memória perceptiva (Budson & Price, 2005; Tulving, 2002; Baddeley, Anderson & Eysenck, 2011).

A memória episódica se refere à recordação das experiências pessoais que são rotuladas no tempo e no espaço. É a memória de eventos que alguém experimentou. Ela envolve a consciência dos eventos passados: é a nossa memória pessoal, autobiográfica (Fuentes, Malloy-Diniz, Camargo, Consesa *et al.*, 2008). Recordar um passeio com amigos ou uma viagem, são exemplos de memória episódica. Elas são únicas e estão vinculadas a um contexto específico do indivíduo (Sohlberg & Mateer, 2010). Em resumo, a memória episódica é a capacidade de recordar experiências específicas e utiliza-la em uma “viagem mental no tempo”, ou seja, lembrar os acontecimentos passados e fazer projeções futuras. Para que isto ocorra a memória episódica depende da capacidade de codificar, armazenar e evocar eventos específicos. O hipocampo exerce um papel importante na formação da memória episódica. Pesquisas com neuroimagem têm encontrado evidências da participação do hipocampo, bem como a do lobo frontal, no processo de codificação da memória. O lobo frontal, direito e esquerdo, também atua na evocação da informação, verbal e visuoespacial (Baddeley, Anderson & Eysenck, 2011).

Para uma melhor compreensão dos possíveis déficits de memória no DM2 é necessário compreender o processo de envelhecimento humano, ou senescência (do latim *senescere*, *que* significa envelhecer) (Kaplan, Sadock & Grebb, 1997). O envelhecimento saudável é um processo multidimensional que apresenta três características: baixo risco de doenças e de incapacidades funcionais; funcionamento mental e físico excelente e envolvimento ativo com a vida (Cupertino, Rosa & Ribeiro, 2007). Damasceno (1999) destaca a importância da diferenciação entre o envelhecimento normal e patológico. Esta diferenciação pode ser realizada por meio da avaliação neuropsicológica, observando-se o nível

pré-mórbido do funcionamento cognitivo e sócio-ocupacional do paciente, bem como, mediante o desempenho nos testes psicológicos.

O Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento, da Academia Brasileira de Neurologia, realizou um consenso para recomendar novos critérios para diagnóstico de demência e DA no Brasil (Frota, Nitrini, Damasceno, Forlenza, Dias-Tosta, Silva, Herrera Junior & Magaldi, 2011). Para o diagnóstico de demência é necessário evidência de comprometimento funcional e cognitivo, em pelo menos dois, dos seguintes domínios: memória, função executiva, linguagem, habilidade visual-espacial e alteração de personalidade. Estas evidências devem ser corroborados por exames de neuroimagem. Para o diagnóstico de DA, foi estabelecido três fases: demência, comprometimento cognitivo leve e pré-clínica, sendo esta última somente para fins de pesquisa clínica. Em relação aos diferentes quadros clínicos de demência, foram considerados não apenas a forma amnésica, como manifestação inicial, mas também outras alterações cognitivas.

Doenças cerebrovasculares podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de quadros demenciais (Gallucci Neto, Tamelini & Forlenza, 2005). A DVa é a segunda maior causa de demência. A apresentação clínica da DVa depende da causa e localização do infarto cerebral. Os sintomas primários da DVa são déficits nas funções executivas. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) está entre as principais causas da DVa. A HAS ocasiona doenças que acometem pequenos vasos, podendo causar isquemia da substância branca periventricular e infartos lacunares causando alterações frontais, disfunção executiva, comprometimento de memória e prejuízo atencional.

Alguns estudos sugerem que o DM2 e a DA são caracterizadas por uma desordem metabólica e periférica comum. Elas compartilham várias anormalidades comuns, incluindo o metabolismo da glicose prejudicado, aumento do estresse oxidativo, resistência à insulina e amiloidogênese. Uma patologia pode progredir para a outra (Zhao & Townsend 2009). Uma das causas do DM2 é a obesidade e a hiperinsulinemia. Estas aumentam a formação de proteínas beta amilóide, que está relacionada com quadros demenciais (Luchsinger, 2010). O DM aumenta a deposição de

emaranhados neurofibrilares em pessoas com o genótipo ApoE alelo 4, dobrando o risco em desenvolver DA (Messier, 2003).

Várias pesquisas têm procurado explicações para a associação entre diabetes e disfunções cognitivas. É conhecido que as disfunções cognitivas podem ocorrer por comprometimento vascular, formação de placas de neurofibrilas e, talvez, por alterações no metabolismo da glicose (Almeida-Pititto, Almada Filho & Cendoroglo, 2008). O DM2 está associado ao prejuízo no funcionamento cognitivo e o risco de demência. O déficit cognitivo presente DM2 afeta especialmente, a memória verbal e a velocidade de processamento. Não se sabe se devido esses déficits cognitivos ocorrem devido à hiperglicemia crônica, doença vascular, ou se repetidos episódios de hipoglicemia, causam atrofia cerebral (Harten, Leeuw, Weinstein, Scheltens & Biessels 2006).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre a memória episódica e as funções executivas e algumas variáveis clínicas (tempo de diabetes, uso de insulina, níveis de glicemia e MEEM) no DM2.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Obter dados e comparar o desempenho em diferentes testes neuropsicológicos que avaliam a memória episódica e as funções executivas (inibição, memória operacional e flexibilidade cognitiva).
- II. Analisar a associação entre os níveis de glicemia capilar, uso de insulina, tempo de diabetes e desempenho no MEEM em diferentes medidas de memória episódica e funções executivas.

4. MÉTODO

4.1. PARTICIPANTES

Foram entrevistados inicialmente 362 indivíduos, destes 314 não preencheram os critérios de inclusão. A amostra final foi composta por 48 participantes, com idade média de $57,7 \pm 8,5$. Destes, 58% eram do sexo feminino e 42% do sexo masculino e a maioria (34%) cursou o ensino fundamental (até 8 anos). A amostra foi composta por pacientes do Hospital de Clínicas de Curitiba/PR. A Tabela 1 apresenta as características demográficas da amostra.

4.2. INSTRUMENTOS

A. Instrumentos de triagem

Questionário de Avaliação Geral-QAG (Anexo III).

O QAG foi utilizado para obter informações gerais sobre os participantes: dados demográficos, estado de saúde e uso de medicamentos.

Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

O MEEM é um instrumento empregado para rastrear a presença ou não de comprometimento cognitivo (Bertolucci *et al.*, 1994; Folstein, Folstein & McHugh, 1975). O MEEM faz uma avaliação objetiva da cognição mediante questões agrupadas em sete categorias: 1) orientação temporal; 2) orientação espacial; 3) registro de 3 palavras (memória imediata); 4) atenção e cálculo; 5) recordação das três palavras (memória

tardia); 6) linguagem e 7) capacidade visuoespacial. Sua pontuação varia de 0 a 30, sendo que o escore total diminui à medida que o comprometimento cognitivo aumenta. Sua aplicação é rápida (cinco a dez minutos), utilizando um lápis, uma folha e um papel (Malloy-Diniz *et al.*, 2010). O ponto de corte mais adequado (sensibilidade e especificidade) para diferenciar indivíduos com e sem comprometimento é de 24 pontos (Lourenço & Veras, 2006). Alguns estudos sugerem pontos de corte diferentes em função da escolaridade e diferentes patologias (Brucki, Nitrini, Caramelli & Bertolucci, 2003; Bertolucci *et al.*, 1994). Neste estudo optou-se por utilizar o ponto de corte de ≥ 24 para indivíduos sem comprometimento cognitivo.

B. Teste para avaliação da memória episódica

Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey – RAVLT

O RAVLT é um instrumento utilizado para avaliar a memória. O teste consiste de uma lista de 15 palavras que são apresentadas várias vezes (A1 a A5), seguida de uma apresentação de uma outra lista de 15 palavras (B1). Posteriormente, solicita-se a recordação livre da primeira lista (A6) e, após um intervalo de 20 minutos, solicita-se novamente a evocação da primeira lista (A7). Um teste de reconhecimento é realizado solicitando ao participante que identifique (sim ou não) as palavras contidas na lista A, junto com outras 35 palavras distratoras. No Brasil, foram realizados vários estudos normativos do RAVLT (Malloy-Diniz, Cruz, Torres & Cosensa, 2000; Malloy-Diniz, Lasmar, Gazineli, Fuentes & Salgado, 2007; Malloy-Diniz *et al.*, 2010; Magalhães & Hamdan, 2010). No presente estudo, foram utilizadas as seguintes medidas: 1) índice de aprendizagem ($\Sigma A1A5-5A1$), 2) índice de evocação tardia (A7), 3) índice de interferência proativa, 4) índice de interferência retroativa e 5) índice para memória de reconhecimento.

C. Testes para avaliação das Funções executivas

Teste de Dígitos Ordem inversa - TDOI

O TDOI é um dos subteste que compõe a Bateria Wais-III. O teste consiste em solicitar ao examinado para repetir uma sequência de números em ordem inversa. A suspensão da tarefa é feita após 2 erros dentro de uma mesma série de repetição (Weschler, 2005). Este subteste investiga as habilidades de recordação e repetição imediata, relacionadas à memória operacional (Banhato & Nascimento, 2007).

Sequência de Números e Letras – SNL

O SNL é uma medida para avaliação da memória operacional. Neste subteste da Bateria WAIS-III (Weschler, 2005) é solicitado ao examinado para repetir uma série de combinações de números e letras (apresentados aleatoriamente) em ordem crescentes, primeiramente, os números, posteriormente, em ordem alfabética, as letras. Foi utilizado o escore total da ultima série corretamente repetida, como medida de desempenho.

Teste das Trilhas - TT

O TT é um instrumento utilizado para medir a flexibilidade cognitiva. O TT é apresentado em duas partes: A e B. Na parte A é apresentado ao examinado uma folha com números impressos de 1 a 15 e a tarefa consiste em ordená-los em ordem crescente. Na parte B é apresentado uma folha contendo números (1 a 13) e letras (A a L) de maneira aleatória. A tarefa do examinado é ligar um número, em ordem crescente, a uma letra, em ordem alfabética. A parte A está relacionado a processos atencionais e a parte B as FE (Hamdan & Hamdan, 2009; Mitrushina, Boone, Razani, & D'elia, 2005; Strauss, Sherman & Spreen, 2006). Foram utilizadas as seguintes medidas: 1) TTB (tempo realizado para completar a parte B e 2) TTB-A (tempo realizado para completar a parte B menos o tempo realizado para completar a parte A).

.

Teste de Stroop versão Victória – TSp

O TSp é um instrumento utilizado para medir o controle inibitório. composto por três cartões. O primeiro cartão (cartão 1) possui retângulos coloridos (azul, marrom, verde e rosa). O segundo (cartão 2) contém várias palavras sem significados com as cores dos cartões. E o terceiro cartão (cartão 3) contém o nome das cores impressas, porém escritas em cores diferentes ao seu nome. No Brasil, existem poucos estudos utilizando o TSp (Charchat-Fichman & Oliveira, 2009; Duncan, 2006). Neste estudo, foram empregadas as seguintes medidas: 1) tempo para completar a leitura do cartão 1 (TSp1-t; 2) número de acertos do cartão 1 (TSp1-a), 3) tempo para o cartão 2 (TSp2-t); 4) número de acertos do cartão 2 (TSp2-a); 5) tempo para completar o cartão 3 (TSp3-t) e 6) número de acertos do cartão 3 (TSp3-a)(Strauss, Sherman & Spreen, 2006).

Teste de Fluência Verbal - FV

O Teste de FV foi utilizado como uma medida de flexibilidade cognitiva. O teste consiste em propor ao examinado que, num período de um minuto, fale o maior a maior quantidade de animais que conseguir lembrar (Banhato & Nascimento, 2007, Machado *et al.*, 2009, Nitrini, Caramelli, Bottino, Damasceno, Brucki & Anghinah, 2005; Rodrigues, Yamashita & Chiappetta, 2008). A pontuação é dada pelo número de nomes de animais corretamente recordadas.

D. Medida fisiológica

Glicemia Capilar-GC

A GC foi obtida por meio de um aparelho da marca Accu-Chek-Nano, do fabricante Roche. A medição ocorre em 05 segundos em uma pequena amostra de sangue: 0,6 ml. Foram utilizados os seguintes procedimentos: inicialmente, o examinado lavou as mãos e fez a assepsia na ponta do dedo, na face palmar lateral da falange distal, com álcool 70

(álcool etílico hidratado 70° INPM). Com a lanceta fez-se uma leve picada e, em seguida, foi coletado o sangue (Laguna Neto, Robles, Dias & Pires, 2009).

4.3. PROCEDIMENTOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Sociedade Evangélica de Curitiba, com protocolo número 6708/10 (Anexo I). A divulgação para o recrutamento dos candidatos foi realizada através de panfletos em consultórios de endocrinologistas, farmácias especializadas em diabetes e na Associação Paranaense de Diabéticos (APAD), em Curitiba. Também foi realizado contato com endocrinologistas do Hospital Universitário Evangélico e do Hospital de Clinicas de Curitiba. Todos os participantes previamente assinaram o Termo de Consentimento Informado, antes do início da pesquisa (Anexo II).

Os critérios de inclusão foram: ter idade igual ou acima de 40 anos e ter diagnóstico médico estabelecido de DM2. Os critérios de exclusão foram: 1) déficits severos das funções cognitivas que comprometam a compreensão e o desempenho nos testes, 2) presença de transtornos psiquiátricos (internamento, depressão etc.), 3) indivíduo analfabeto, 4) Doenças neurológicas graves, 5) transtornos endocrinológicos, 6) complicações crônicas do DM (tipo micro ou macroangiopatias), 7) doença crônica grave e 8) resultado no MEEM < 24 pontos. A avaliação foi realizada individualmente, em um único encontro, com duração de 1 hora, no período de Maio a Dezembro de 2011.

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise descritiva das variáveis categóricas (sexo, escolaridade, uso de insulina e hipertensão) foram empregadas as medidas de frequência absoluta (F) e frequência relativa (Fr) e para as variáveis quantitativas (desempenho nos testes de memória e FE) e as medidas de tendência central (média) e de variabilidade (desvio padrão). Para comparar a associação entre as variáveis clínicas e as medidas de memória episódica e FE foi utilizada a análise de regressão. As variáveis dependentes foram as medidas de desempenho nos testes que avaliaram a memória episódica e as FE e as variáveis independentes as seguintes medidas: a) dosagem capilar, b) tempo de diabetes, c) tempo de uso de insulina e d) o desempenho no MEEM. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%. Foi utilizado o software do programa R para todas as análises estatísticas (*R Development Core Team*, 2012).

5. RESULTADO

Inicialmente foram contatados 372 pessoas com diabetes. Destes foram excluídos 314 por preencherem os critérios de exclusão, sendo: 132 (42%) por hipotireoidismo; 16 (5%) com sintomas depressivos; 08 (2,5%) com outros transtornos psiquiátricos; 01 (0,3%) por deficiência auditiva/visual; 15 (4,8%) por problemas neurológicos; 08 (2,5%) analfabetos; 24 (8%) por problemas cardíacos; 41 (13%) com doenças endócrinas; 18 (6%) por complicações severas do DM2; 34 (11%) com doenças crônicas graves e 17(5,2%) com MEEM < 24. A amostra final foi composta por 48 participantes. A Tabela 1 apresenta a caracterização da amostra de DM2.

Tabela 1: CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DE DM2 (n=48)

	Média (DP)	IC (95%)
Sexo (F/Fr)		
Masculino	20(42%)	
Feminino	28 (58%)	
Idade	57,7±8,5	55 - 60
Escolaridade (F/Fr.)		
Fundamental até 4 anos	16 (34%)	
Fundamental até 8 anos	08 (17%)	
Ensino Médio	21(44%)	
Ensino Superior	03(06%)	
Tempo de Diabetes(m)	122 ±103	92 – 152
Glicemia Capilar	202,8±101,8	170,1 – 233,5
Uso de Insulina (F/Fr.)		
Sim	17 (35%)	
Não	31 (65%)	
Hipertensão (F/Fr.)		
Sim	33 (69%)	
Não	15 (31%)	
MEEM	27,4 ±1,6	26 – 27

Nota. DP= Desvio-padrão; IC (95%)= Intervalo de Confiança; F= Frequência Absoluta, Fr = Frequência Relativa (%); MEEM= Mini-Exame de Estado Mental; m=meses.

A Tabela 2 apresenta o desempenho da amostra de DM2 no RAVLT.

Tabela 2: DESEMPENHO DA AMOSTRA DE DM2 NO RAVLT

RAVLT	Média (DP)	IC (95%)
Aprendizagem	15,6 (6,7)	13 – 17
Proativa	0,92 (0,40)	0,8 - 1,0
Retroativa	0,75 (0,28)	0,6 - 0,8
A7	7 (2,6)	6 – 8
Reconhecimento	13 (2,1)	12 – 13

Nota. RAVLT = Teste Auditivo Verbal de Rey; DP = Desvio-padrão; IC (95%)= Intervalo de Confiança; Aprendizagem = obtido mediante aplicação da fórmula (A1-A5) – 5.(A1); Proativa= interferência proativa (obtido pela fórmula B1/A1); Retroativa= Interferência retroativa (obtido pela fórmula A6/A5); A7 = Recordação da lista de palavras, após intervalo de 20 minutos.

O desempenho nos testes que avaliam as funções executivas são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: DESEMPENHO DA AMOSTRA DE DM2 NOS TESTES QUE AVALIAM AS FUNÇÕES EXECUTIVAS

	Média (DP)	IC (95%)
Teste das Trilhas	158,7 (86,6)	133 – 183
Dígitos ordem inversa	4,3 (1,6)	3 - 4
Stroop2 – Tempo	26,7 (7,3)	24 - 28
Stroop2 - Respostas corretas	23,6 (0,7)	23,4 - 23,8
Stroop3 – Tempo	40,8 (14,4)	36 - 44
Stroop3 - Respostas corretas	20,5(3,9)	19 - 21
Sequencia de números e letras	6,3 (3,3)	5 - 7
Fluência Verbal - Animais	15,6 (3,8)	14 – 16

Nota. DP = Desvio-padrão; IC (95%)= Intervalo de Confiança.

A Tabela 4 apresenta a análise de regressão entre as variáveis dependentes (medidas de memória episódica e funções executivas) e independentes (variáveis clínicas) no RAVLT.

Tabela 4: ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR SIMPLES ENTRE O RAVLT E AS VARIÁVEIS CLÍNICAS NO DM2.

Preditor	Variável	Coefficiente	Erro-padrão	t	P
Aprendizagem	Capilar	-0,01	0,01	-1,24	0,22
	Tempo DM	-0,01	0,01	-1,81	0,08
	MEEM	0,51	0,59	0,86	0,39
	Insulina	-0,02	0,01	-1,47	0,16
Proativa	Capilar	0,001	0,001	0,25	0,81
	Tempo DM	-0,001	0,001	-0,86	0,39
	MEEM	-0,02	0,04	-0,53	0,60
	Insulina	-0,001	0,001	-0,81	0,43
Retroativa	Capilar	-0,001	0,001	-0,98	0,33
	Tempo DM	0,001	0,001	1,22	0,23
	MEEM	0,001	0,03	0,35	0,73
	Insulina	0,001	0,001	0,92	0,37
A7	Capilar	0,006	0,003	1,29	0,20
	Tempo DM	-0,004	0,003	-1,12	0,27
	MEEM	0,91	0,19	4,78	<0,001
	Insulina	0,002	0,004	0,32	0,75
Reconhecimento	Capilar	0,003	0,003	0,93	0,36
	Tempo DM	-0,006	0,003	-1,84	0,07
	MEEM	0,56	0,17	3,20	0,003
	Insulina	-0,006	0,005	-1,37	0,19

Nota. Aprendizagem = obtido mediante aplicação da fórmula $(A1-A5) - 5.(A1)$; Proativa= Interferência Proativa (obtido pela fórmula $B1/A1$); Retroativa = Interferência Retroativa (obtida pela fórmula $A6/A5$); A7 = = Recordação da lista de palavras, após intervalo de 20 minutos.; Capilar = Glicemia Capilar; MEEM = Mini-Exame de Estado Mental.

A Análise de Variância (ANOVA) para testar os modelos de regressão do RAVLT não evidenciou desempenho estatisticamente significativo dos modelos, com exceção do A7 [$F(1, 46) = 22,54, p < 0,0001$] e da memória de reconhecimento [$F(1, 46) = 10,25, p = 0,003$] para o MEEM. O desempenho no A7 pode ser explicado em 33% (R^2) e 18% (R^2) para o teste de reconhecimento.

A Tabela 5 apresenta a análise de regressão entre as medidas que avaliam as Funções Executivas (variáveis dependentes) e variáveis clínicas (independentes).

Tabela 5: ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR SIMPLES ENTRE OS TESTES QUE AVALIAM FUNÇÕES EXECUTIVAS E AS VARIÁVEIS CLÍNICAS DO DM2

Preditor	Variável	Coeficiente	Erro-padrão	t	P
Teste das Trilhas B	Capilar	-0,08	0,13	-0,59	0,56
	Tempo	0,12	0,12	0,94	0,35
	MEEM	-28,58	6,58	-4,34	<0,001
	Insulina	0,32	0,16	2,02	0,06
Teste das Trilhas (B-A)	Capilar	-0,08	0,12	-0,71	0,48
	Tempo	0,07	0,11	0,66	0,51
	MEEM	-23,41	5,78	-4,05	<0,001
	Insulina	0,28	0,11	2,49	0,03
Dígitos ordem inversa	Capilar	0,001	0,003	0,06	0,96
	Tempo	-0,002	0,002	-0,90	0,37
	MEEM	0,38	0,14	2,77	0,008
	Insulina	-0,001	0,003	-0,36	0,73
Stroop2 tempo	Capilar	-0,01	0,01	-1,18	0,25
	Tempo	0,02	0,01	1,76	0,09
	MEEM	-1,40	0,62	-2,25	0,02
	Insulina	0,02	0,01	1,95	0,07
Stroop2 respostas corretas	Capilar	-0,001	0,001	-0,99	0,32
	Tempo	-0,001	0,001	-0,07	0,95
	MEEM	0,11	0,07	1,64	0,11
	Insulina	-0,001	0,001	-1,10	0,29
Stroop3 tempo	Capilar	-0,03	0,02	-1,40	0,17
	Tempo	0,03	0,02	1,27	0,21
	MEEM	-4,65	1,11	-4,20	<0,001
	Insulina	0,01	0,03	0,42	0,68
Stroop3 respostas corretas	Capilar	0,006	0,006	0,98	0,34
	Tempo	0,001	0,001	0,08	0,94
	MEEM	0,76	0,34	2,27	0,028
	Insulina	0,00	0,00	0,25	0,80
Sequencia de números e letras	Capilar	0,002	0,005	0,36	0,72
	Tempo	-0,009	0,005	-1,84	0,07
	MEEM	0,98	0,27	3,68	<0,001
	Insulina	-0,009	0,005	-1,93	0,07
Fluência Verbal- Animais	Capilar	0,001	0,001	0,005	0,99
	Tempo	-0,006	0,005	-1,07	0,29
	MEEM	0,44	0,34	1,29	0,20
	Insulina	-0,003	0,007	-0,42	0,68

Nota. Capilar = Glicemia capilar; Tempo= Tempo de diabetes; MEEM = Mini- Exame do Estado Mental.

A ANOVA revelou que o melhor modelo para prever o desempenho no Teste das Trilhas – forma B é o MEEM [$F(1, 46) = 18,85$, $p < 0,0001$, $R^2 = 0,29$]. Para a medida Teste das Trilhas B-A, as melhores variáveis foram o MEEM [$F(1,46) = 16,38$, $p = 0,0002$, $R^2 = 0,26$] e o nível de insulina [$F(1,15) = 6,18$; $p = 0,03$, $R^2 = 0,29$]. Os testes Dígitos ordem inversa [$F(1,46) = 7,65$, $p = 0,008$; $R^2 = 0,19$]; Stroop tempo na 2ª condição [$F(1,46) = 5,04$, $p = 0,03$, $R^2 = 0,10$]; Stroop tempo na 3ª condição [$F(1,46) = 17,05$, $p < 0,001$; $R^2 = 0,28$], Stroop número de respostas corretas na 3ª condição [$F(1,46) = 5,17$, $p = 0,03$, $R^2 = 0,10$] e Sequências de números e letras [$F(1,46) = 13,55$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,23$] apresentaram estatísticas significantes em relação ao MEEM.

6. DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre a memória episódica e as funções executivas em relação à algumas variáveis clínicas (tempo de diabetes, uso de insulina, níveis de glicemia e MEEM) no DM2. Os resultados evidenciaram que o MEEM foi um bom preditor para os testes de memória episódica (memória tardia e reconhecimento) e funções executivas (flexibilidade, memória operacional e controle inibitório).

Em relação aos indivíduos que foram excluídos da pesquisa, observou-se um alto índice de participantes que declararam presença de doença endócrina (42%). Tamez-Pérez *et al.*, (2011), em estudo que

incluiu indivíduos com DM2 e hipotireoidismo e controles, encontrou índices de 5,7%(DM2) e 1,8% (controle). Estes autores sugerem a importância de um exame rotineiro para a tireoide (TSH) nos pacientes com DM2. Outros estudos confirmam que a auto-imunidade tireoidiana é uma comorbidades frequente entre pacientes com DM. A prevalência da positividade para anticorpos marcadores de tireoidite autoimune foi de 30,7% (Souza, Diehl, Carleto Jr., Garcia, Carrilho, Oliveira & Almeida, 2005). Contrariando estes estudos, Rosário, Borges, Fagundes e Purisch (2007) relatam que o DM2 não apresentam maior prevalência de doença autoimune ou disfunção tireoidiana. O número de participantes excluídos na pesquisa sugere um alto índice de hipotireoidismo no DM2. Foram excluídos também 16 indivíduos (5%) que estavam em tratamento ou que tiveram o diagnóstico de depressão. No estudo piloto desta pesquisa, observou-se presença de sintomas depressivos (medido pela Escala de Depressão Geriátrica – GDS) maior que o grupo controle (Fedalto & Hamdan, 2011). Alguns estudos sugerem que a depressão afeta negativamente o desempenho cognitivo entre adultos com DM2 (Watari, Letamendi, Elderkin-Thompson, Haroon, Miller, Darwin & Kumara, 2006).

A amostra final foi composta de um grande número de participantes com hipertensão arterial (69%). Este índice está de acordo com a literatura, que sugere presença de taxa elevada de hipertensão na população com DM2 (Bruce, Harrington, Davis & Davis, 2001). Outro estudo sugere que há forte evidências de uma associação entre a DM2 e a hipertensão (Van den Berg, Kloppenborg, Kessels, Kappelle & Biessels, 2009). A presença de hipertensão na DM2 pode estar associado com um

risco maior de doença cardiovascular, aumentando risco de Doença de Alzheimer e Demência Vascular (Pasquier, Boulogne, Leys & Fontaine, 2006; Hazari, Reddy, Uzma & Kumar, 2011). Por outro lado, fatores de risco vascular, como DM2, hipertensão, dislipidemia e obesidade, tem sido associado com aumento do risco de disfunção cognitiva. Hassing, Hofer, Nilsson, Berg, Pedersen, Mcclern e Johansson (2004), investigaram as relações entre diabetes e hipertensão por meio de três grupos de participantes distintos: um grupo somente com diabetes, outro grupo somente com hipertensão e outro grupo com diabetes e hipertensão. Estes pesquisadores observaram um acentuado declínio da função cognitiva relacionada ao diabetes, mas não relacionada com a hipertensão. No entanto, os resultados indicaram maior declínio cognitivo entre as pessoas que apresentaram diabetes e hipertensão. Neste estudo, a presença de hipertensão não foi um preditor eficiente para o desempenho cognitivo dos participantes.

Poucos estudos tem investigado o desempenho de pacientes com DM2 em testes que avaliam a memória episódica e as funções executivas. Zhoua, Lua, Shia, Baia, Changa, Yuana, Tenga e Zhanga (2010), associaram o desempenho no RAVLT com análises obtidas mediante a Ressonância Magnética Funcional (fMRI). Estes autores concluíram que pacientes com DM2 apresentaram desempenho significativamente pior no RAVLT, especialmente para memória tardia e reconhecimento, quando comparado com o grupo controle. Pesquisa semelhante realizada Hayashi, Kurioka, Yamaguchi, Morita, Kanazawa *et*

al. (2011), também utilizando fMRI, evidenciou atrofia hipocampal em pacientes com DM2.

Bolo, Musen, Jacobson, Weinger, McCartney, Flores, Renshaw e Simonson (2011), realizaram um estudo para investigar os efeitos da hipoglicemia na memória operacional, mediante neuroimagem funcional no DM1. Os autores constataram maior nível de ativação cerebral exigido por pessoas com DM1 para atingir o mesmo nível de desempenho cognitivo dos participantes controles. Tal evidencia sugere uma redução da eficiência cerebral na memória operacional no DM1. Outro estudo, utilizando o Teste de Dígitos, observou desempenho similar entre grupo controle e grupo de pacientes diabéticos (Zachi, 2005).

Pesquisa realizada por Yeung, Fischer e Dixon (2009), para avaliar o controle inibitório em pessoas diabéticas, utilizando o Teste de Stroop, não encontram diferenças em relação ao grupo controle. Porém, outra pesquisa mostrou que pessoas recém-diagnosticado com DM2, sem uso de medicação, tiveram déficit no controle inibitório (Ishikawa, Kumano, Sato, Sakura & Iwamoto, 2010). Estudo realizado por Verdelho *et. al.* (2007) encontrou declínio funcional no desempenho no Teste das Trilhas em pacientes com DM. Em relação ao desempenho no Teste de Fluência Verbal, Fischer, Frias, Yeung e Dixon (2009), um estudo longitudinal, constatou a presença de déficits na velocidade semântica de pacientes com DM2.

Apesar dos poucos estudos na literatura sobre o desempenho de DM2 nos testes de memória episódica e funções executivas, estes sugerem um declínio no desempenho cognitivo. Estes déficits podem

apontar para uma possível relação entre o DM2 e a DA. O controle glicêmico reduz as complicações micro macrovascular no DM2, pois o descontrole pode ocasionar disfunção cognitiva (Ganzer & Crogan, 2010).

Em relação as variáveis clínicas, no presente estudo, o tempo de diabetes não se associou com o desempenho na memória episódica e nas funções executivas. Os estudos na literatura são contraditórios. Hazari, Reddy, Uzma e Kumar (2011) não encontram evidências de associação entre tempo de manifestação da diabetes e disfunção cognitiva. Porém, Allena, Frier e Strachan (2004), sustentam que pessoas com diabetes têm um risco aumentado de desenvolver declínio cognitivo e, esse declínio, pode ser relacionado com a duração de diabetes. Em outro estudo, Bruehl, Wolf e Convit (2009) constatou a presença de redução do volume do hipocampo associada com tempo do DM2. Esta contradição nos estudos pode estar relacionado ao bom ou mau controle glicêmico. Em resumo, a questão da qualidade do controle glicêmico pode ser uma variável que afeta a cognição ao longo do tempo.

Em relação ao uso de insulina, os resultados evidenciaram que a maioria dos participantes (65%) não fazem uso de terapia insulínica. O uso da insulina no DM2 denota um tratamento via oral não satisfatório, onde o pâncreas não responde mais a este tipo de estimulação. No entanto, dos pacientes que utilizam este tipo de terapia, não foram observadas associações com as medidas de memória episódica e funções executivas, com exceção do Teste das Trilhas (flexibilidade cognitiva). Alguns estudos sugerem que pacientes que fazem uso de insulina tem um desempenho inferior, em testes que avaliação a cognição,

quando comparados com pacientes com terapia nutricional e tratamento oral (Imamine, Kawamura, Umemura, Umegaki, Kawano *et al.*, 2011). Outro estudo mostrou que o tratamento com insulina, aliada a pressão arterial elevada, foram determinantes para a disfunção cognitiva em pacientes com DM2 (Tiehuis, Mali, Raamt, Van, Visseren, Biessels, Zandvoort *et al.*, 2009).

Em relação ao nível glicêmico da amostra, os resultados sugerem um controle metabólico ruim. Segundo Maia (2008), a média do nível glicêmico da amostra sugere uma HbA1c igual a 8 sugestivo de um metabolismo ruim. Os resultados não evidenciaram que a glicemia capilar está associada com o desempenho da memória episódica e das funções executivas. A glicemia capilar é utilizada para autogerenciamento do paciente do seu nível glicêmico. Ela é considerada como um método não invasivo que tem o propósito de ajustar o tratamento tanto via oral ou mediante a insulina. O diabético ao sentir qualquer alteração pode realizar a medida da glicose no sangue e obter o resultado imediato (Ciudin, Hernandez & Simo, 2012). O melhor controle glicêmico diminui os riscos de complicações do DM (Duke, Colagiuri & Colagiuri, 2009; Farmer, Wade, French, Simon, Yudkin *et al.* 2009 Ozmen & Boyvada, 2003).

O MEEM associou-se de maneira significativa com a memória episódica (memória tardia-A7 e memória de reconhecimento) e funções executivas (flexibilidade cognitiva, memória operacional e controle inibitório). O desempenho no MEEM é um meio eficaz para prever o desempenho da memória e das funções executivas. Mahakaeo, Zeimer e Woodward (2011) encontram evidências associando o desempenho no

MEEM e o controle glicêmico em pacientes com DM2. De modo semelhante, Shimada, Miki, Tamura, Ataka, Emoto e Nishizawa (2010) observaram que o MEEM foi sensível ao discriminar pessoas com DM2 de controles. Em relação a associação do MEEM com testes que avaliam as funções executivas, estudo realizado por Mota, Banhato, Silva e Cupertino (2008), encontraram associação significativa em relação ao Teste das Trilhas. De modo semelhante, Juby, Tench e Baker (2002) encontraram forte associação comparando o desempenho no MEEM com o Teste do Desenho do Relógio. Os resultados do presente estudo corroboram os achados na literatura.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre as variáveis clínicas (tempo de diabetes, uso de insulina, níveis de glicemia e MEEM) em pacientes com DM2 e o desempenho nos testes que avaliam a memória episódica e as funções executivas. Os resultados sugerem que estas variáveis clínicas, com exceção do MEEM, não estão associadas com as medidas de desempenho da memória episódica e das funções executivas. Os resultados analisados indicam que o MEEM é uma medida eficiente para prever o desempenho da memória episódica e das funções executivas.

Algumas limitações e sugestões do presente estudo podem ser destacadas, em especial visando pesquisas futuras. A primeira refere-se

ao tamanho da amostra. O número pequeno da amostra pode limitar as possibilidades de generalizações dos resultados. A ampliação do tamanho da amostra garantirá maior robustez para análises futuras. A outra limitação, está relacionada ao instrumentos utilizado para investigar as funções cognitivas. A complexidade das funções cognitivas analisadas demandam o emprego de múltiplos paradigmas. Outros estudos são necessários, utilizando outros instrumentos de avaliação da memória e das funções executivas, para corroborar os resultados encontrados. Por último, a exclusão de elevado número de sujeitos com alterações endócrinas sugere a necessidade de incluir estes pacientes em estudos futuros.

REFERENCIAS

- Allena, K.V., Frier, B. M. & Strachan, M. W. J. (2004). The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *European Journal of Pharmacology*, 490, 169–175.
- Alvarenga, K. F., Duarte, J. L., Silva, D. P. C., Agostinho-Pesse, R. S., Negrato, C. A. & Costa, O. A. (2005). Potencial cognitivo P300 em indivíduos com diabetes mellitus. *Revista Brasileira Otorrinolaringologia*, 71(2), 202-7.
- Alvarenga, P. P., Pereira, D. S. & Anjos, D. M. C. (2010). Mobilidade funcional e função executiva em idosos diabéticos e não diabéticos. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 14(6), 491-6.
- American Diabetes Association. (2010). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 33(1), S11-S61.
- Almeida-Pititto, B., Almada Filho, C. M. Cendoroglo M.S (2008). Déficit Cognitivo: mais uma Complicação do Diabetes Mellitus? *Arquivos Brasileiros Endocrinologia & Metabologia*, 52(7), 1076-1083.
- Araújo, L. M. B., Britto, M. M.S. & Cruz, T. R. P. (2000). Tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2: Novas Opções. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia Metabologia*, 44(6), 509-18
- Arenth, P. M., Russell, K. C., Scanlon, J. M., Kessler, L. J. & Ricker, J. H. (2012). Encoding and recognition after traumatic brain injury: neuropsychological and functional magnetic resonance imaging findings. *Clinical Experimental Neuropsychology*, 34(4), 333-44.
- Baddeley, A.D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends in Cognitive Science*, 4: 417–423.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. (1974). *Working memory*. In G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47–89). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. Anderson, M.C. & Eysenck. M. W. (2011). *Memória*. (Solting, C.Trad.). Porto Alegre: Artmed.
- Banhato, E. F. C. & Nascimento, E. (2007). Função Executiva em idosos: um estudo utilizando subtestes da Escala WAIS-III. *Psico-UFS*, 12 (1) 65-73.
- Bechara, A., Damasio, H. & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10(3): 295-

307.

- Bertolucci, P. H. F., Brucki, M. D. S., Campacci, S. R., Juliano, Y. (1994). O Mini Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 52, 1-7.
- Biessels, G. J., Kappelle, L. J. (2005). Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: Insuline resistance of the brain or insulin-induced amyloide pathology? *Biochemical Society transactions*, 33, 1041-1044.
- Bolo, R.N., Musen, G., Jacobson, A. M., Weinger, K., McCartney, R. L., Flores, V., Renshaw, F. P. & Simonson, D. C. (2011). Braian activation during working memory is altered in patients with type 1 diabetes during hypoglycemia. *Diabetes*, 60, 3256 – 3264.
- Brucki, S. M. E., Malheiros, S. M. F., Okamoto, I. H. & Bertolucci, P. H. F. (1997). Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Dementia & Neuropsychologia*, 3(1), 56-61.
- Brucki, S. M. D., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F. & Okamoto, I. H. (2003). Sugestões para o uso do Mini-Exame do estado mental no Brasil. *Arquivos Neuropsiquiatria*, 61(3-B), 777-781.
- Bruehl, H., Wolf, O. T. & Convit, A. (2009). A blunted cortisol awakening response and hippocampal atrophy in type 2 diabetes mellitus. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 815-821.
- Bruce, D. G., Harrington, N., Davis, W. A. & Davis, T. M. E. (2001). Dementia and its associations in type 2 diabetes mellitus: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 53, 165–172.
- Boix, D. B., Arno, A. G. A. & Pedro-Botet, J. (2011). La cirugía bariátrica como tratamiento de la diabetes tipo 2. *Medicina Clínica*, 1817. x(x):xxx–xxx,
- Budson, A. E. & Price, B. H. (2005). Memory Dysfunction. *New England Journal of Medicine*, 352: 692-699.
- Budisavljevic, S. & Ramnani, N. (2012). Cognitive deficits from a cerebellar tumour: a historical case report from Luria's Laboratory. *Cortex*, 48(1), 26-35.
- Calsolari, R. M., Rosário, P. W. S., Reis, J. S., Silva, S. C. & Purisch, S., (2008). Diabetes Auto-Imune Latente do Adulto ou Diabetes Melito Tipo 2 Magro?. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia & Metabologia*, 52(2), 315-321.

- Caramelli, P., Barbosa, M. T., Sakurai, E., Santos, E. L., Beato, R. G., Machado, J. C. B., Guimarães, H. C. & Teixeira, A. L. (2011). The Pietà study. Epidemiological investigation on successful brain aging in Caeté (MG), Brazil Methods and baseline cohort characteristics. *Arquivos Neuropsiquiatria*, 69(4), 579-584.
- Charchat-Fichman, H., & Oliveira, R. O. (2009). Performance of 119 brazilian children on stroop paradigm – Victoria version. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 67(2-B), 445-449.
- Chan, R. C. K., Shum, D., Touloupoulou, T. & Chen, E. Y. H. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23, 201–216.
- Ciudin, A., Hernandez, C. & Simo, R. (2012). Non-invasive methods of glucose measurement: current status and future perspectives. *Current Diabetes*, 8(1), 48-54.
- Coeli, C. M., Ferreira, L. D. F. G., Drbal, M. M., Veras, R. P., Camargo Jr., K. R. & Cascão, A. M. (2002). Mortalidade em idosos por diabetes mellitus como causa básica e associada. *Revista de Saúde Pública*, 36(2), 135-40.
- Cole, A. R., Astell, A., Green, C. Sutherland, C. (2007). Molecular connexions between dementia and diabetes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31, 1046–1063.
- Cupertino, A. P. F. B., Rosa, F. H. M., Ribeiro, P. C. C. (2007). Definição de Envelhecimento Saudável na Perspectiva de Indivíduos Idosos *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 20 (1), 81- 86.
- Damasceno, B. P. (1999). Envelhecimento cerebral o problema dos limites entre o normal e o patológico. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 57(1) 78-83
- Damásio, A. R. (1996). *O erro de Descartes, emoção, razão e o cérebro humano*. (Vicente, D., Segurado, G. Trad.). São Paulo: Companhia das Letras.
- Detsch, C. M., Almeida, A. C. R., Bortolini, L. G. C., Nascimento, D. J., Oliveira Junior, F. C., Réa, R. R. (2011). Marcadores para o diagnóstico e tratamento de 924 gestações com diabetes melito gestacional, *Arquivos Brasileiros Endocrinologia Metabologia*, 55(6), 389-98.
- Duncan, M.T. (2006). Obtenção de dados normativos para desempenho no teste de Stroop num grupo de estudantes do ensino fundamental em Niterói. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 55(1), 42-48.

- Duke, S. A., Colagiuri, S. Colagiuri, R. (2009). Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, 21(1), CD005268.
- Eisenbarth, G. S., Jeffrey, J., (2008). The Natural History of Type 1A Diabetes. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia & Metabologia*, 52(2), 146-155.
- Farmer, A. J., Wade, A. N., French, D. P., Simon, J., Yudkin, P., Gray, A., Craven, A., Goyder, L., Holman, R. R., Mant, D., Kinmonth, A. L., Neil, H. A. *et al.* (2009). Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technology Assessment*, 13 (15), 1-50.
- Fedalto, A. L. T. & Hamdan, A. C. (2011). Avaliação neuropsicológica no DM2, um estudo piloto. *Endocrinologia e Diabetes Clínica e Experimental*, 11(2), 1310-1313.
- Fernandes-Lopes, R., M. & Lima-Agrimon, I. (2010). Idosos com diabetes mellitus tipo 2 e o desempenho cognitivo no teste Wisconsin de classificação de cartas (WCST). *Universitas Psychologica*, 9 (3), 697-713.
- Fichman, H. C., Dias, L. B. T., Fernandes, C. S., Lourenço, R., Caramelli, P. & Nitrini, R. (2010). Normative data and construct validity of the Rey Auditory Verbal Learning Test in a Brazilian elderly population. *Psychology & Neuroscience*, 3 (1), 79–84.
- Fischer, A. L., Frias, C. M., Yeung, S. E. & Dixon, R. A. (2009). Short-term Longitudinal trends in cognitive performance in older adults with type 2 diabetes. *Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(7): 809–822.
- Folstein, M., Folstein, S. & McHugh, P. (1975). Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Fort, A., Loureiro, R., Gusmão, A. & Teixeira, L. (2005). *Endocrinologia Clínica*. São Paulo: Guanabara Koogan.
- Fráguas, R., Soares, S. M. S. R. & Bronstein, M. D. (2009). Depressão e diabetes mellitus. *Psiquiatria Clínica*, 36(3), 93-9.
- Frota, N. A. F, Nitrini, R., Damasceno, B. P., Forlenza, O., Dias-Tosta, E., Silva, A. B., Herrera Junior, E., & Magaldi, R. M. (2011). Critérios para o diagnóstico de Doença de Alzheimer. *Dementia & Neuropsychology*, 5 (Supl 1), 5-10.
- Fuentes, D., Malloy-Diniz, L. F., Camargo, C. H. P. & Cosenza, R. M. (2008). *Neuropsicologia: Teoria e Prática*. Porto Alegre: Artmed.

- Gallucci, N. J., Tamellini, M. G. & Forlenza, O. V. (2005). Diagnóstico diferencial das demências. *Psiquiatria Clínica*, 32 (3), 119-130.
- Ganzer, C. A. & Crogan, N. L. (2010). Diabetes in African Americans: The Critical Importance of Cognitive Assessment. *Geriatric Nursing*, 31(3), 223-227.
- Gazzanica, M. S., Ivry, R. B. & Mangun, G. R. (2006). *Neurociência cognitiva. a biologia da mente*. São Paulo: Artmed.
- Gimenes, H. T., Zanetti, M. L., Otero, L. M. & Teixeira, C. R. S. (2006). O conhecimento do paciente diabético tipo 2 acerca dos antidiabéticos orais. *Ciência, Cuidado e Saúde*, 5 (3) 317-325.
- Goldenberg, P., Schenkman, S. & Franco, L. J. (2003). Prevalência de diabetes mellitus: diferenças de gênero e igualdade entre os sexos. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 6(1), 18-28.
- Gomes, M. B., Giannella Neto, D., Mendonça, E., Tambascia, M. A., Fonseca, R. M., Réa, R. R., Macedo, G., Modesto Filho, J., Schmid, H., Bittencourt, A. V., Cavalcanti, S., Rassi, N., Pedrosa, M. F. H., Dib, S. A. *et. al.* (2006). Prevalência de Sobrepeso e Obesidade em Pacientes Com Diabetes Mellitus do Tipo 2 no Brasil: Estudo Multicêntrico Nacional. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 50(1), 136-144.
- Gross, J. L., Silveiro, S. P., Camargo, J. L., Reichelt, A. J. & Azevedo, M. J. (2002). Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 46 (1), 16-26.
- Gualtieri, M. (2004). Visão de cores e sensibilidade ao contraste em indivíduos com diabetes mellito: avaliação psicofísica e eletrofisiológica. *Dissertação de Mestrado*. Universidade de São Paulo.
- Gualtieri, M. (2009). Avaliação funcional da visão de pacientes diabéticos em estados pré e pós retinopatia diabética. *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo..
- Hamdan, A. C. & Pereira, A. P. (2009). Avaliação neuropsicológica das funções executivas: considerações metodológicas. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 22(3), 317-324.
- Hamdan, A. C. & Hamdan, E. M. L.R. (2009). Effects of age and education level on the Trail Making Test in A healthy Brazilian sample. *Psychology & Neuroscience*, 2(2), 199-203.

- Hartan, B. V., Leeuw, F. E., Weinstein, C. H., Scheltein, P. & Biessels, G. J. (2006). Brain imaging in patient with diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*, 29(11), 2539-48.
- Hassing, L. B., Hofer, S. M., Nilsson, S. E., Berg, S., Pedersen, N. L., McClearn, G. & Johansson, B. (2004). Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age and Ageing*, 33 (4), 355-361.
- Hayashi, K., Kurioka, S., Yamaguchi, T., Morita, M., Kanazawa, I., Takase, H., Wadab, A., Kitagaki, H., Nagai, A., Bokura, H., Yamaguchi, S. & Sugimoto, T. (2011). Association of cognitive dysfunction with hippocampal atrophy in elderly Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 94, 180-185.
- Hazari, M. A. H., Reddy, B. R., Uzma, N. & Kumar, B. S. (2011). Cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Diabetes Mellitus*, doi:10.1016/j.ijdm.2011.01.001.
- Huizinga, M., Dolan, C. V. & Van Der Molen, M. W. (2006). Age-related change in executive function: developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, 44 (11), 2017-2036.
- Hull, R., Martin, R. C., Beier, M. E., Lane, D., Hamilton, A. C. . (2008). Executive function in older adults: a structural equation modeling approach. *Neuropsychology*, 22 (4), 508-522.
- Imamine, R., Kawamura, T., Umemura, T., Umegaki, H., Kawano, N., Hotta, M., Kouchi, Y., Hatsuda, S., Watarai, A., Kanai, A., Nakashima, E., Sano, T., Sakakibara, T., Nakamura, J. & Hotta, N. (2011). Does cerebral small vessel disease predict future decline of cognitive function in elderly people with type 2 diabetes? *Diabetes research and clinical practice*, 94, 91-99.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. (2005). http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=370&id_pagina=1
- Ishizawa, K. T., Kumano, H., Sato, A., Sakura, H. & Iwamoto, Y. (2010). Decrease response inhibition in middle-age male patients with type 2 diabetes. *BioPsychoSocial*, 4(1), 1-10.
- Jimenez, S. B. (2009). Memoria implícita em el envejecimiento normal y em la enfermedad de Alzheimer: um enfoque desde la neurociência cognitiva. *Geriatría Gerontologia*, 44(5), 235–237.
- Juby, A.; Tench, S. & Baker, V. (2002). The value of clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-Mental State Examination score. *Canadian Medical Association Journal*, 15(167), 859-864.

- Kusumota, L., Rodrigues, R. A. P. & Marques, S. (2004). Idosos com insuficiência renal crônica: alterações do estado de saúde. *Revista Latino Americana de Enfermagem*, 12(3), 525-32.
- Kaplan, I. H., Sadock, B. J. & Grebb, J. A. (1997). *Compêndio de psiquiatria, ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. São Paulo: Artmed.
- Laguna Neto, D., Robles, F. C., Dias, F. G. & Pires, A. C. (2009). Avaliação da glicemia capilar na ponta de dedo versus locais alternativos – Valores resultantes e preferência dos pacientes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53(3), 344-7.
- Lezak, D. M. (1995). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lim, Y. Y., Ellis, K. A., Harrington, K., Ames, D., Martins, R. N., Masters, C. L., Rowe, C., Savage, G., Szoeki, C., Darby, D. & Maruff, P. (2012). The Aibl Research Group. Use of the CogState Brief Battery in the assessment of Alzheimer's disease related cognitive impairment in the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study. *Clinica Experimental Neuropsychology*, 34(4), 345-58.
- Lopes, R. F. M., Nascimento, R. F. L., Esteves, C. S., Iatchac, F. O. & Argimon, I. I. L., (2011). Cognição e Diabetes Mellitus tipo 2 em idosos. *Ciências & Cognição*. 16 (3), 095-108.
- Lourenço, R. A. & Veras, R. (2006). Mini-Exame do estado mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. *Revista de Saúde Pública*, 40(4), 712-719.
- Luchsinger, J. A. (2010). Diabetes, related conditions, and dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 299, 35–38.
- Luria, A. R. (1981). *Fundamentos de Neuropsicologia*. São Paulo: Livros Técnicos e Científicos.
- Lyra, R., Oliveira, M., Lins, D. & Cavalcanti, N. (2006). Prevenção do Diabetes Mellitus Tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 50(2), 239-249.
- Machado, T. H., Fichman, H. C., Santos, E. L. S., Carvalho, V. A., Fialho, P. P., Koenig, A. M, Fernandes, C. S., Lourenço, R. A., Paradela, E. M. P. & Caramelli, P. (2009). Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. *Dementia & Neuropsychologia*, 3(1), 55-60.
- MacFall, G. P., Geall, B. P., Fischer, A. L. (2010) Testing covariates of Type 2 Diabetes-Cognition associations in older adults: moderating or mediating effects? *Neuropsychology*, 24(5), 547-562.

- Magalhães, S. S. & Hamdan, A. C. (2010). The Rey Auditory Verbal Learning Test: normative data for the Brazilian population and analysis of the influence of demographic variables. *Psychology & Neuroscience*, 3(1), 85-91.
- Mahakaeo, S., Zeimer, H. & Woodward, M. (2011). Relationship between glycemic control and cognitive function in patients with type 2 diabetes in a hospital aged care unit. *European Geriatric Medicine*, 2(4), 204-207.
- Maia, F. F. R. & Araujo, L. R. (2008). A Hipoglicemia Silenciosa é Parte do Controle Glicêmico Ideal em Pacientes com DM1?-Tempo de Hipoglicemia pelo CGMS versus Média Glicêmica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52(6), 994-1000.
- Malloy-Diniz, L. F, Cruz, M. F. & Torres, V. M. (2000). O teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey: normas para a população Brasileira. *Revista Brasileira de Neurologia*, 36(3), 79-83.
- Malloy-Diniz, L. F., Lasmar, V. A. P., Gazineli, L. R. S., Fuentes, D. & Salgado, J.V. (2007). The Rey Auditory Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian Elderly Population. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29 (4), 324-329.
- Malloy-Diniz, L. F., Fuentes, D., Mattos, P. & Abreu, N. (2010). *Avaliação Neuropsicológica*. Porto Alegre: Artmed.
- Marques, R. M. B., Fornés, N. S. & Stringhini, M. L. F. (2011). Fatores socioeconômicos, demográficos, nutricionais e de atividade física no controle glicêmico de adolescentes portadores de diabetes mellito tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55(3),194-202.
- McNay, E. C. & Recknagel, A. K. (2011). Brain insulin signaling: A key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96, 432–442.
- Messier, C. (2003). Diabetes, Alzheimer's disease and apolipoprotein genotype. *Experimental Gerontology*, 38, 941–946.
- Miles, W. R. & Root, H. F. (1922). Psychologic tests applied to diabetic patients. *Archives International Medicine*, 30, 767-777.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41 (1), 39-100.

- Mitrushina, M.; Boone, K.; Razani, J. & D'elia, L. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. Oxford University Press.
- Monte, S. M. & Wands, J.R. (2008). Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2(6), 1101-1113.
- Montenegro Jr, R. M., Paccola, G, M. F. G., Faria, C. M., Sales, A. P. M., Montenegro, A. P. D. R., Jorge, S. M., Duarte, G. & Foss, M. C. (2001). Evolução Materno-Fetal de Gestantes Diabéticas Seguidas no HC-FMRP-USP no Período de 1992-1999. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 45(5), 467-474.
- Moraes, G. F. C., Soares, M. J. G. O., Costa, M. M. L. & Santos, I. B. C. (2009). O diabético diante do tratamento, fatores de risco e complicações crônicas. *Enfermagem*, 17(2), 240-245.
- Moreira, R. O., Papelbaum, M., Appolinario, J. C., Matos, A. G., Coutinho, W. F., Meirelles, R. M.R., Ellinger, V. V. M. & Zagury, L. (2003). Diabetes Mellitus e Depressão: Uma Revisão Sistemática. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 47(1), 19-29.
- Morgan, E. E., Weber, E., Rooney, A. S., Grant, I. & Woods, S. P. (2012). Longer ongoing task delay intervals exacerbate prospective memory deficits in HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 34(4), 416-27.
- Mourão-Júnior, C. A., Sá, J. R., Guedes, O. M. S. & Dib, S. A. (2006). Glycemic Control in Adult Type 1 Diabetes Patients from a Brazilian Country City: Comparison Between a Multidisciplinary and a Routine Endocrinological Approach. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 50(5), 944-950.
- Mota, M. M. P. E., Banhato, E. F. C., Silva, K. C. A. & Cupertino, A. P. F. B. (2008). Triagem cognitiva: comparações entre o mini-mental e o teste de trilhas. *Estudos de Psicologia (Campinas)*, 25(3), 353-359.
- Nitrini, R., Caramelli, P., Bottino, C. M. C., Damasceno, B. P., Brucki, S. M. D. & Anghinah, R. (2005). Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil. Avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arquivos Neuropsiquiatria*, 63(3-A), 720-727.
- Norman, D. A. & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In Davidson, R. J. Schwartz, G. E. & Shapiro, D. E. *Consciousness and self-regulation*. New York: Plenum Press. pp. 1–14.

- Oliveira, A. F., Valente, J. G. & Leite, I. C.. (2010). Fração da carga global do diabetes mellitus atribuível ao excesso de peso e à obesidade no Brasil. *Panamericana salud pública*, 27(5), 338-344.
- Ozmen, B. & Boyvada S. (2003). The relationship between self-monitoring of blood glucose control and glycosylated hemoglobin in patients with type 2 diabetes with and without diabetic retinopathy. *Diabetes Complications*, 17(3), 128-34.
- Pace, A. E., Nunes, P. D. & Ochoa-Vigo, K. (2003). o conhecimento dos familiares acerca da problemática do portador de diabetes mellitus. *Revista Latino-americana de Enfermagem*, 11(3), 312-9.
- Paiva, D. C. P., Bersusa, A. A. S. & Escuder, M. M. L. (2006). Avaliação da Assistência ao paciente com diabetes e/ou hipertensão pelo Programa Saúde da Família do Município de Francisco Morato. *Cadernos de Saúde Pública*, 22(2), 377-385.
- Paula, J. J., Melo. L. P. C., Nicolato, R., Moraes, E. N., Bicalho, M. A., Hamdan, A. C. & Malloy-Diniz, L. F., (2012). Fidedignidade e validade de construto do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey em idosos brasileiros. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 39(1), 19-23.
- Pasquier, F., Boulogne, A., Leys, D. & Fontaine, P. (2006). Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes & Metabolismo*, 32, 403-414.
- Pasquier, F. (2010). Diabetes, and cognitive impairment: how to evaluate the cognitive status? *Diabetes & Metabolismo*, 36, S100–S105.
- Pittido, B. A., Almada Filho, C. M. & Cendoroglo, M. S.(2008). Cognitive Déficit: another complication of Diabete Mellito? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo*, 52 (7), 1076-1083.
- Queiroz, P. C., Aguiar, D. C., Pinheiro, R. P., Moraes, C. C., Pimentel, I. R. S., Ferraz, C. L. H. & Ferraz, T. M. B. L. (2011). Prevalência das complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes mellitus e síndrome metabólica. *Sociedade Brasileira Clínica Médica*, 9(4), 254-258.
- R Development Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
- Reis, A. F. & Velho, G. (2002). Bases Genéticas do Diabetes Mellitus Tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 46(4), 426-432.

- Reis, J. S., Veloso, C. A., Mattos, R. T., Purish, S. & Nogueira-Machado, J. A., (2008). Estresse Oxidativo: Revisão da Sinalização Metabólica no Diabetes Tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52(7),1096-1105.
- Rodrigues, A. B., Yamashita, E. T. & Chiappetta, A. L. M. L., (2008). Teste de fluência Verbal no adulto e no idoso: verificação da aprendizagem verbal. *Cefac*, 10(4), 443-351.
- Rosário, P. W. S., Borges, M. A., Fagundes, T. A. & Purisch, S. (2007). Hipotireoidismo e doença auto-imune tireoidiana em diabéticos Tipo 2. *Revista Médica Minas Gerais*, 17(3/4), 87-90.
- Salgado, J. V., Malloy-Diniz, L. F., Abrantes, S. S. C., Moreira, L., Schlottfeldt, C. G., Guimarães, W., Freitas, D. M. U., Oliveira, J. Fuentes, D. (2011). Applicability of the Rey Auditory-Verbal Learning Test to an adult sample in Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 33 (3), 0-0.
- Sartorelli, D. S. & Laercio, J. F. (2003). Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Saúde pública*, 19(1),S29-S36.
- Schaan, B. D., Harzheim, E. & Gus, I. (2004). Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. *Saúde Pública*, 38(4) 529-36.
- Silva, E. C., Bertini, A. M., Taborda, W., Becker, F., Bebbber, F. R. Aquim, G. M. D. C. & Viesi, J. M. C. (2007). Glibenclamida no Tratamento do Diabete Melito Gestacional em Estudo Comparado à Insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51(4), 541-546.
- Silva, F. M. L., Barbosa, F. R. P. & Periotto, L. G. L. (2010). Diabetes Mellitus tipo 2 no mundo: novas abordagens terapêuticas. *Jornal Brasileiro Médico*, 98(5),23-30.
- Soares, L. M. (2010). *Relação entre cognição, hipertensão e diabetes em homens e mulheres idosos recrutados na comunidade: dados do projeto FIBRA*. Dissertação Mestrado, Universidade Estadual de Campinas: Campinas.
- Sociedade Brasileira de Diabetes- SBD. (2006). *Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus*. Diretrizes SBD.
- Sohlberg, M. M. & Mateer. C. A. (2010). *Reabilitação Cognitiva. Uma abordagem neuropsicológica integrada*. (Brandão, M. C. Trad.). São Paulo: Santos.

- Souza, O. L. R., Diehl, L. A., Carleto Jr., L.D., Garcia, V., Carrilho, A. J. F., Oliveira, M. L. & Almeida, H. G. G. (2005). Prevalência de Auto-Imunidade Tireoidiana em Um Grupo de Pacientes Com Diabetes Mellitus Tipo 1 em Londrina, PR. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 49(2), 228-233.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S. & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Stuss, D.T. & Benson, D.F. (1986). *The Frontal Lobes*. New York: Raven Press.
- Tamez-Pérez. H. E, Martínez, E., Quintanilla-Flores a, D. L., Tamez-Penã, A. L., Gutiérrez-Hermosillo, H., León-González, E. D. (2011). The rate of primary hypothyroidism in diabetic patients is greater than in the non-diabetic population. An observational study. *Medicina Clinica*,.
- Tavares, D. M. S., Dias, F. A., Araújo, L. R. & Pereira, G. A. (2009). Perfil de clientes submetidos a amputações relacionadas ao diabetes mellitus. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 62(6), 825-830.
- Tfayli, H. & Arslanian, S. (2009). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in youth: the evolving chameleon. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53(2), 165-174.
- Thabit, H., Kennelly, S. M., Bhagarva, A., Ogunlewe, M., McCormack, P. M. E., McDermott, J. H & Sreenan, S., (2009). Utilization of Frontal Assessment Battery and Executive Interview 25 in assessing for dysexecutive syndrome and its association with diabetes self-care in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 86, 208-212.
- Thabit, H., Kyaw, T. T., McDermott, J. & Sreenan, S. (2012) Executive function and diabetes mellitus - a stone left unturned? *Current Diabetes*, 18(2), 109-15.
- Tiehuis, A. M, Mali, W. P. T. M., Van Raamt, A. F., Visseren, F. L. J., Biessels, G. J., Van Zandvoort, M. J. E., Kappelle, L. J. & Graaf, Y. van der. (2009). Cognitive dysfunction and its clinical and radiological determinants in patients with symptomatic arterial disease and diabetes. *Journal of the Neurological Sciences*, 283, 170–174.
- Toscano, C. M. (2004). As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não-transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. *Ciência & Saúde Coletiva*, 9(4), 885-895.

- Tulving, E., (2002). Episodic Memory: from mind to Brain. *Annual Review Psychology*, 53, 1-25.
- Van Den Berg, E., Kloppenborg, R. P., Kessels, R. P. C., Kappelle, L. J. & Biessels, G. J. (2009). Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochimica et Biophysica Acta*, 470–481.
- Verdelho, A., Madureira, S., Ferro, J. M., Basile, A. M., Chabriat, H., Erkinjuntti, T., Hennerici, F. F. M., O'Brien, J., Pantoni, L., Philip. E, Scheltens, S., Visser, M.C., Wahlund, L. O., Waldemar, G., Wallin, A. & Inzitari, D. (2007). Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. *Neurology Neurosurg Psychiatry*, 7(78), 1325–1330.
- Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por inquérito Telefônico – VIGITEL (2011). *Dados sobre o Diabetes*. Ministério da Saúde http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1521 acesso em 10/05/2012.
- Zhao, W. Q. & Townsend, M. (2009). Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 482–496.
- Zhoua, H., Lua, W., Shia, Y., Baia, F., Changa, J., Yuana, Y., Tenga, G. & Zhanga, Z. (2010). Impairments in cognition and resting-state connectivity of the hippocampus in elderly subjects with type 2 diabetes. *Neuroscience Letters*. 473, 5–10.
- Watari, K., Letamendi, A., Elderkin-Thompson, V., Haroon, E., Miller, J. Darwin, C. & Kumara, A. (2006). Cognitive function in adults with type 2 diabetes and major depression. *Arquives of Clinical Neuropsychology*, 21,787-796.
- Weschler, D. (2005). *Manual: Escala de Inteligência de Weschler-III*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Yeung, S. E.; Fischer, A. L. & Dixon, R .A. (2009) Exploring Effects of Type 2 Diabetes on Cognitive Functioning in Older Adults. *Neuropsychology*, 23 (1), 1–9.

ANEXOS

ANEXO I

*Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade
Evangélica Beneficente de Curitiba*

*Rua Padre Anchieta, 2770
80730-000 Curitiba – PR
Fone: 41 3240-5570
Fax: 41 3240-5584*

Curitiba, 25 de agosto de 2010.

Ana Lúcia Teixeira Fedalto
Amer Cavalheiro Hamdan
Mirnaluci P. Ribeiro Gama

Prezados Colegas,

Comunicamos a V. Sa. que, em reunião ordinária do dia 24 de agosto de 2010, foi aprovado o projeto de pesquisa intitulado **“Avaliação neuropsicológica no diabetes Mellitus tipo 2 – DM2”**. Protocolado neste comitê sob o número **6708/10** em 22 de julho de 2010.

Prevê a legislação que toda a documentação do projeto poderá, a qualquer momento, ser solicitada para inspeção por parte dos órgãos federais; desta forma, manterá o Comitê arquivo detalhado de cada projeto, arquivando em pasta individual o projeto inicial e relatórios de acompanhamento.

Para o projeto de V. Sa., solicitamos que dê ciência aos seus colaboradores da obrigação de, a cada seis meses a partir da data de hoje, encaminhar a este comitê relatório detalhado do andamento do projeto.

Relatórios previstos para: 20/02/2011

Atenciosamente,



Carmen A. Paredes Marcondes Ribas
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da
Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de um estudo intitulado: “AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA NO DIABETES MELLITUS TIPO 2 – DM2”. O objetivo principal é verificar quais os domínios cognitivos associados ao diabetes mellitus tipo 2. Serão selecionados pessoas com o diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2, acima de 55 anos, atendidos no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba pelo setor de endocrinologia sob a responsabilidade da Dra Mirnaluci P.R. Gama.

Aceitando participar do estudo seus dados serão coletados através de preenchimento de questionários e testes neuropsicológicos, com duração de aproximadamente 90 minutos. A participação nessa pesquisa não apresenta nenhum risco ou prejuízo a você. Caso sinta algum desconforto emocional ao responder as questões você deverá comunicar a pesquisadora.

Você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento, sem prejuízo ao seu atendimento realizado no hospital. Não haverá nenhum custo e não será pago por sua participação neste estudo.

Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. O seu nome, porém, nunca será citado.

Esse estudo está sendo realizado durante o curso de Pós Graduação em Psicologia/MESTRADO- UFPR, sob a orientação do **Prof. Dr. Amer Cavalheiro Hamdan e co-orientação Dra. Mirnaluci P. R. Gama.** A psicóloga **Ana Lúcia Teixeira Fedalto** é responsável pelo estudo, e em caso de dúvidas poderá ser contactada através dos telefones (41) 3029 0854/ 9922 5400

Eu, _____, estou ciente e concordo voluntariamente em participar desse estudo.

_____	____/____/____
Assinatura do Participante	Data

_____	____/____/____
Assinatura do Responsável pelo estudo	Data

ANEXO III

QUESTIONÁRIO AVALIAÇÃO GERAL

Data: / / hora Início hora final
 Tempo:

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome _____

Data de Nascimento / / Idade completa em 2011__ meses _ M () F ()

Telephone: _____

Email: _____

Peso _____ Altura: _____ Maçã () Pera ()

Hemoglobina Glicada: _____ data do exame: / /

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:

Histórico psiquiátrico(Depressão, internamento, esquizof...)	S ()	N ()
Doenças endocrinológicas (hipotireoidismo/hiper... outros)	S ()qual?	N ()
Doenças neurológica (AVC, trauma, epilepsia....)	S ()qual?	N ()
Complicações crônicas (neuropatia, retinopatia, nefropatias)	S ()	N ()
doença grave (CA mama...)		

Outras doenças:

Hipertensão S () N ()

RELACIONAR TODOS OS MEDICAMENTOS

Patologia	Medicação	Numero de vezes dia	Posologia

DIABETES

Tempo de diabetes_____

Insulina () tempo de insulina _____ Aplica sozinho S () N ()

já fez cetoacidose (desmaio ou coma)? S () N ()

Faz mais () Hipoglicemia ou () Hiperlglicemia

ESCOLARIDADE

() até 4 anos () até 8 anos () até 12 anos () até 16 anos

Reprovação

Dificuldade	Habilidade
-------------	------------

MORA SOZINHO? S () N ()

DADOS PROFISSIONAIS Profissão _____ () Ativo () Aposentado